

نسيج لوجيا الغدد الصماء

الهرمونات والناقلات العصبية

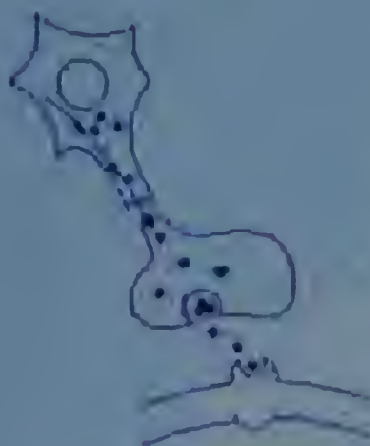
دكتور

محمد هفتي محمد الجيد جواد

أستاذ النسيج لوجيا - كلية الزراعة - جامعة الزقازيق - فرع بنها

الطبعة الثانية

١٩٩٦



منتدی سور الازربکیہ

WWW.BOOKS4ALL.NET

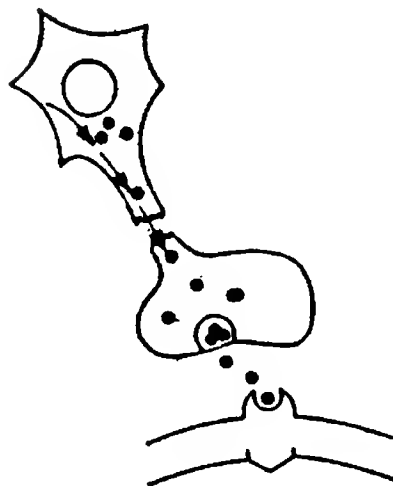
فسيولوجيا الغدد الصماء

للهرمونات والناقلات العصبية

دكتور
محمد صفوح عبد المجيد جبار
أستاذ الفسيولوجيا - كلية الزراعة - جامعة الزقازيق - فرع بنها

الطبعة الثانية

١٩٩٦



حقوق الطبع والنشر محفوظة للمؤلف

بسم الله الرحمن الرحيم

يرفع الله الذرية آمنوا منكم والذين
أوتوا العلم درجات

وله العظم

إهداء

إلي ربي ... الحمد كله والشكر كله ... أن أعاني ووفقني ... ودعائي أن :
"ربنا لا تأخذنا إن نسينا أو أخطأنا ربنا ولا تحمل علينا إصرا كما
حملته علي الذين من قبلنا ربنا ولا تحملنا ما لا طاقة لنا به واعف
عنا واغفر لنا وارحمنا أنت مولانا فانصرنا علي القوم الكافرين ."

صدق الله العظيم

إلي روح أمي ... التي غرست في حب العلم منذ أن كنت في المهد صبياً
إلي روح أبي ... الذي غمرني بخنان الأب والأم معا ، وأعطانني بلا حدود
إلي شريكة سنين عمري حلوها ومرها بعوني ، المسارعة إلي العون حين يكون واجبا وبلا طلب
إلي إبنتي وولدي زهرتي عمري وبسمني حين تغز البسمة وأملني ورحائي من رب العالمين
أهدي كتابي ... ثمرة حنانهم جميعا

إلي أساتذتي ... من أحسن إلي منهم ... ومن أساء .
إلي أبنائي في العلم ... من أخلص إلي منهم ... ومن تنكر .
إلي كل طالب علم ... وساعي إليه ... فهو خير ميراث .
إلي الزملاء من سيستقبل عملي بترحاب ومن سيكون له عليه مأخذ .
أقول ... هاؤم إقرءوا العمل .. وأنبثوني بالرأي .. فهو نصير

تقديم

لقد كان إهتمامي بدراسة تأثيرات النشاط الهرموني منذ نهاية الخمسينات من هذا القرن حين كنت أجبو متلمسا خطاي العلمية والبحثية . غير أنه لم تعط لي الفرصة ولم أتمكن من تحقيق إختياري هذا مثلما لم أتمكن من تحقيق إختياري لدراسة الفلسفة والشعر والأدب . ودفع بي لدراسة العلوم الزراعية وكان إختيار بين مرفوضات مثلما دفع بي - أثناء دراسة الماجستير - لدراسة علم الدواجن إنتاجا وتقنية ولم يكن إختيارا مني بل قدر دفعت إليه تمشيا مع الظروف وإختيارا من أستاذ . وظللت أتطلع إلي الغدد الصماء لتكون مجال دراسي وأبعثني إلي أن تحقق الحلم حين سافرت في بعثتي حيث كان الإختيار للدارس والإحترام لإرادته . وعدت لأركز بحوثي في مجال النشاط الهرموني والتناسليات ولأجد المكتبة العربية خالية من أي مرجع بالعربية يشرح ويبين أسس علم الغدد الصماء أو التناسل أو علم فسيولوجيا الحيوانات الزراعية أو الدواجن اللهم إلا كتاب هنا وآخر هناك كان أبرزها جميعا كتاب أستاذنا الفاضل الدكتور عبد اللطيف بدر الدين أستاذ الفسيولوجيا وعميد زراعة القاهرة السابق وكتاب لمجموعة من الزملاء بزراعة القاهرة بقيادة أستاذنا الفاضل الدكتور جمال قمر بالإضافة إلي كتاب المرحوم الأستاذ الدكتور يحيى دوريش وكلها تناولت علم فسيولوجيا الحيوان أما الغدد الصماء فكانت بابا أو بضع من باب .

بدأت تدريس علم الغدد الصماء بعد أن أقر تدريس لطلبة مرحلة البكالوريوس بعد أن كان تدريسه مقتصرا علي طلبة الدراسات العليا. عندئذ حاولت طبع محاضراتي علي صورة مذكرات في علم الغدد الصماء عام ١٩٨٠ وما بعدها حتي نفحتها وطورتها إلي كتاب ظهرت طبعته الأولى عام ١٩٨٩. ولم أكن أقصد - حيثئذ - بكتابي إلا أن يكون كتابا دراسيا يعين طلبتي علي متابعة محاضراتي وإستيعاب أسس علم الغدد الصماء . وإستمر تطلعي إلي أن يكون الكتاب مرجعا عربيا في مجال علم الغدد الصماء - الهرمونات والناقلات العصبية .

فعمكت منذ أواخر عام ١٩٩١ علي وضع اللمسات الأولي والإطار العام للكتاب . وأردت أن يتناول الكتاب الجهاز الهرموني كجهاز حاكم ينظم النشاط الحيوي بالجسم متعاوننا في ذلك مع باقي الأجهزة الحاكمة الأخرى وهي الجهاز العصبي والجهاز الوراثي .

تابعت التطور المذهل بل والسريع في علم الوراثة والتقنيات الجديدة في تطبيق نتائج أبحاثه وهو ما يسمي بالبيولوجية الجزيئية والهندسة الوراثية . فلم تعد دراسة علم الغدد الصماء منصبة علي دراسة أعراض إستئصال غدة أو نقص أو زيادة إفرازاتها الهرمونية أو حقن تلك الهرمونات أو تثبيت تكوينها ورصد التغيرات الحيوية الحادثة . بل أصبح علم الغدد الصماء يهتم بآليات التأثيرات الهرمونية والإستجابات البيولوجية الخلوية لتلك التأثيرات . فضلا عن متابعة طرق التخليق الحيوي الطبيعي لمختلف الهرمونات ومتابعة وتسجيل النظام الإنزيمي المسئول عن هذا التخليق . بالإضافة إلي تحديد التكوين التركيبي لها ومدى التشابه في ذلك التكوين بين مختلف الهرمونات بما يمكن من تحديد سبب التماثل في التأثيرات الحيوية بين بعض الهرمونات أو تعاونها وأتفاقها بل وتعارضها وتضادها . وهو في ذلك يتابع تكوينات الأحماض النووية المسئولة عن تخليق النظام الإنزيمي ذو الدور في تخليق الهرمونات أو الأحماض النووية المشتركة في تخليق الهرمونات عديدة الببتيد بتتابع مميز للأحماض الأمينية المكونة لها . وحرصت أن يكون الكتاب بمختلف أبوابه متمشيا مع الإتجاه الحديث في دراسة الغدد الصماء فإهتممت ببيان مستقبلات الهرمونات وتفاعلاتها معها وآلية إحداث التدفق في التأثيرات الهرمونية داخل الخلايا المستهدفة بل والتدفق الهرموني داخل المنظومة الهرمونية . وركزت علي أن الهدف الأساسي بل والرئيسي للنظام الهرموني هو إحداث حالة من الثبات الذاتي لمكونات البيئة الداخلية للكائن الحي بما يمكنه من الحصول علي كل إحتياجاته البيولوجية وتنظيم وظائف أعضائه في سيمفونية حيوية إلهية بالغة العذوبة . لذا أبرزت - في مواضع كثيرة رأيها هامة - طبيعة هذا الثبات وآليات تنظيمه .

ولما كان الجهاز العصبي هو المسئول عن الإحساس بأي تغير في مكونات البيئة الداخلية ونقل هذا الإحساس إلى الجهاز الهرموني للعمل علي القيام بالاستجابات المناسبة لطبيعة التغير الحادث بطريقة تعيد البيئة الداخلية إلى سابق حالها من الثبات الذاتي . لذا أشرت بشئ من الإهتمام إلى العلاقة التركيبية والوظيفية بين هذين الجهازين الحاكمين بدءاً بالأنوية العصبية وإنهاءً بالناقلات العصبية موصلة الإحساس بالتغير إلى الجهاز الهرموني . وبذا ركزت الهدف من الكتاب علي تسليط الضوء علي الهرمونات والناقلات العصبية أكثر من التركيز علي الغدد الصماء بذاتها غير أنني لم أهمل تناول الغدة منشأ وموقعا وإمدادا دمويًا أو عصبيًا وتركيبًا خلويًا وعلاقة بالغدد الأخرى غير أن ذلك كان بقدر من الإنجاز الغير مخل .

ومما ساعدني علي ذلك إطلاعي علي ما أتبع لي من بحوث ودراسات ومؤلفات تناولت التطور العظيم في علوم الكيمياء الحيوية والكيمياء التحليلية وعلي الأخص تحليلات المناعة الإشعاعية في التقديرات الهرمونية وعلم التشخيص بالأشعة علي مختلف أنواعها بالإضافة إلي تطبيقات إستعمال الموجات فوق صوتية والتطور السريع في علم التشخيص .

وعليه حاولت أن يشمل الكتاب علي معظم الإهتمامات الحديثة لعلم الغدد الصماء تاركاً النواحي المرضية والعلاجية للمشتغلين بمجال العلوم الطبية مما إستغرق إعدادة ما يزيد عن أربعة سنوات أردت أن أختتم بها سني عمري لعلي أستطيع أن أترك علماً ينتفع به حتي لا ينقطع عملي حين يحين القدر .

والله نسأل العصمة من الذلل وأن يغفر لي إن جانبني الصواب .

دكتور محمد صفوت عبد المجيد حادر

القاهرة في ٢٦ أكتوبر ١٩٩٦

الموافق ١٣ جمادي الآخرة ١٤١٧

محتويات الكتاب

مقدمة

٢٤ - ١

المؤثرات العصبية ١ المؤثرات الهرمونية ٢ أهمية دراسة علم الغدد الصماء ٤ تعريف الهرمون ٥ تأثير الهرمون وتكوين الرسالة الثانية ٦ تدفق التأثيرات الهرمونية ١٢ تقسيم الهرمونات ١٥ .

الغدة النخامية

١١٠ - ٢٥

النخامية الغدية

٨٥ - ٢٥

الموقع والشكل العام ٢٥ التركيب الخلوي ٢٦ التطور الجنيني ٣٢ الإمداد الدموي ٣٣ الإمداد العصبي ٣٤ هرمونات النخامية الغدية ٣٦ هرمون النمو ٣٧ البرولاكتين ٤٧ الهرمون المنبه للغدة الدرقية ٦٠ الهرمون المنبه لنمو الخويصلة المبيضية ٦٣ الهرمون المنبه لنحسب الأصفر ٦٥ الهرمون المنبه لقشرة فوق الكنية ٧٣ الهرمون المولد للخلايا الصغية ٧٧ هرمون اليتاليوتروبين ٨٠ هرمون اليتايندورفين ٨١ تنظيم إفراز هرمونات النخامية الغدية ٨٢ منظمات إفراز هرمونات النخامية الغدية ٨٤ .

النخامية العصبية

١١٠ - ٨٧

هرمونات النخامية العصبية ٨٧ التركيب الكيميائي لهرمونات النخامية العصبية ٨٩ التفاعل بين هرمونات النخامية العصبية والجانب النشط للنيوروفيسينات ٩٣ تكوين وإفراز هرمونات النخامية العصبية ٩٥ التأثيرات الحيوية للفازوبرسين ٩٨ تنظيم إفراز الأوكسيتوزين ١٠٣ ميكانيكية تأثير الأوكسيتوزين ١٠٥ إخلال هرمونات النخامية العصبية ١١٠ .

الهيوثالاماس وعلاقتها بتنظيم النشاط الهرموني

١٤٤ - ١١١

علاقة الغدة النخامية بالجهاز العصبي ١١١ علاقة الشكل الظاهري والتركيب التشريحي للهيوثالاماس بوظائفها الفسيولوجية ١٢٠ هرمونات الهيوثالاماس المنظمة ١٢٧ كيمياء هرمونات الهيوثالاماس الإفرازية ١٣١ تتابع الأحماض الأمينية في تركيب هرمونات الهيوثالاماس ١٣٥ أماكن تواجد هرمونات الإفراز في الجهاز العصبي المركزي ١٣٨ ميكانيكية إفراز هرمونات الهيوثالاماس ١٤٠ .

الغدة الدرقية

١٤٥ - ١٨٩

موقع الغدة وتركيبها ١٤٥ منشأ الغدة وتطورها الجنيني ١٤٨ الإمداد الدموي للغدة ١٥٠ الإمداد العصبي ١٥١ هرمونات الدرقية ١٥٢ تركيبها الكيميائي ١٥٥ مشابهاة هرمون الدرقية ١٥٧ تمثيل اليوديد ١٥٩ ميكانيكية التأيد ١٦٠ تكوين الأيودوثيرونين ١٦٤ تنظيم إفراز هرمونات الدرقية ١٦٩ إعادة إستخدام اليود ١٧٣ التأثير الإغثنائي العكسي ١٧٤ إنتقال هرمونات الدرقية ١٧٦ التأثيرات البيولوجية والجزئية لهرمونات الدرقية ١٨١ .

الغدة الجاردرقية

١٩١ - ٢٣٥

التركيب الخلوي ١٩١ التطور الجنيني - الإمداد الدموي - الإمداد العصبي ١٩٣ التركيب الكيميائي والتخليق الحيوي لفيتامين D₃ والهرمونات المنظمة للكالسيوم ١٩٤ هرمون الجاردرقية ١٩٤ هرمون الكالسيونين ١٩٨ فيتامين D₃ ٢٠٢ الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور ٢٠٧ الأعضاء المشاركة في تحقيق الثبات الذاتي للكالسيوم والفوسفور ٢٠٨ ميكانيكية تحقيق الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور ٢١٤ النظريات المفصرة لتحقيق الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور ٢١٧ الدور الحيوي لكل من هرمون الجاردرقية والفوسفور والكالسيونين وفيتامين D₃ ومشتقاته التمثيلية في إحداث الثبات الذاتي للكالسيوم ٢٢٠ التأثيرات الممكنة لهرمون الجاردرقية والكالسيونين ونواتج فيتامين D₃ التمثيلية ٢٢٣ تأثير زيادة معدل إفراز هرمون الجاردرقية ٢٣٥ تأثير إستصال الغدة الجاردرقية ٢٣٥

البنكرياس

٢٣٧ - ٢٨٣

المنشأ الجنيني - التركيب التشريحي والخلوي ٢٣٨ الإمداد الدموي ٢٤٣ الإمداد العصبي ٢٤٤ هرمونات البنكرياس - الإنسولين ٢٤٦ التخليق الحيوي للإنسولين ٢٤٩ مستحضرات الإنسولين ٢٥١ الجلو كاجون ٢٥٢ عديد الببتيد البنكرياسي ٢٥٣ السوماتوستاتين ٢٥٤ إفراز هرمونات البنكرياس ٢٥٥ طريقة إفراز الإنسولين ٢٥٥ العوامل المؤثرة علي إفراز الإنسولين ٣٥٨ مثبطات الإنسولين ٢٦٠ مضادات مرض السكر ٢٦١ إفراز الجلو كاجون ٢٦٢ تكامل إفراز

كل من الإنسيولين والجلوكاجون ٢٦٣ تنظيم جلوكوز الدم ٢٦٦ العلاقة بين الإحتياجات التمثيلية والغذائية ٢٦٩ المخازن الداخلية بالجسم ٢٧١ التأثيرات البيولوجية والجزئية لهرمونات البنكرياس - الإنسيولين ٢٧٥ كشف إحتمال السكر ٢٨١ العلاقات الهرمونية ومعدل إفراز الإنسيولين ٢٨١ .

الهرمونات المعدية المعوية ٢٨٥ - ٣١١

مقدمة ٢٨٥ ملخص للهرمونات المعدية المعوية ٢٨٧ توزيع الخلايا المفرزة للهرمونات الهضمية داخل الجهاز المعدي المعوي البنكرياسي ٢٩٠ التوافق بين إفراز الهرمونات المعدية المعوية البنكرياسية ٢٩٢ التركيب الكيميائي والتخليق الحيوي للهرمونات المعدية المعوية ٢٩٣ الجاسترين ٢٩٤ السكرتين ٢٩٨ الكوليسيستوكينين بنكريوزيمين ٢٩٩ بعض الهرمونات المعدية المعوية الأخرى - عديد الببتيد المثبط المعدي المعوي ٣٠٠ الببتيد المعوي المنشط للأوعية الدموية ٣٠١ الموتيلين ٣٠٣ عديد الببتيد البنكرياسي ٣٠٣ الإنتروجلوكاجون (جلوكاجون الأمعاء) ٣٠٤ الببتيدات المستخرجة من جلد البرمائيات والتي لها تأثيرات الهرمونات المعدية المعوية ٣٠٤ ببتيديات المخ والقناة الهضمية - النيوروتنسين ٣٠٥ السوماتوستاتين ٣٠٦ التأثيرات البيولوجية والجزئية للهرمونات المعدية المعوية ٣٠٦ الوظائف الحركية للقناة الهضمية ٣١١ .

الهرمونات الإسترويدية ٣١٣ - ٣٥٢

مقدمة ٣١٣ التركيب الحلقي الأساسي للإسترويدات ٣١٦ أقسام الإسترويدات ٣١٨ التحورات التركيبية في الحلقات الأساسية للمركبات الإسترويدية ٣٢١ ذرات الكربون الغير متناظرة في التراكيب الإسترويدية ٣٢٣ التخليق الحيوي للكولستيرول ٣٢٨ دور البروتين الحامل للإستيرول ٣٣٩ تنظيم التخليق الحيوي للكولستيرول ٣٤٠ مشططات التخليق الحيوي للكولستيرول ٣٤٢ التخليق الحيوي للإسترويدات ٣٤٤ التخليق الحيوي للبريغنانولون والبروجستينات ٣٤٥ التخليق الحيوي لكل من الجلوكوكورتيكويدات والمنيرالوكورتيكويدات ٣٤٦ التخليق الحيوي للأندروجينات والإستروجينات ٣٤٨ .

غدة فوق الكلية (الأدرينال) ٣٥٣ - ٤٠٨

الموقع والشكل العام ٣٥٣ التركيب الخلوي ٣٥٤ التطور الجنيني ٣٦٣ الإمداد

الدموي ٣٦٤ الإمداد العصبي ٣٦٥ هرمونات قشرة غدة فوق الكلية ٣٦٦ التخليق الحيوي الطبيعي لهرمونات قشرة غدة فوق الكلية ٣٦٩ مصادر الكولستيرول وإنتاج الجلو كورتيكويدات ٣٧١ هرمون إفراز الهرمون المنبه لقشرة غدة فوق الكلية ٣٧٣ ميكانيكية إفراز الجلو كورتيكويدات ٣٧٣ إنتقال الجلو كورتيكويدات داخل الدم ٣٧٦ التأثيرات البيولوجية للجلو كورتيكويدات ٣٧٧ علاقة الجلو كورتيكويدات بالإجهاد ٣٧٨ فقد المناعه بالجلو كورتيكويدات ٣٨١ تأثيرات الجلو كورتيكويدات علي خلايا الكبد ٣٨١ تأثيرات الجلو كورتيكويدات المضادة للإلتهاب ٣٨٢ هرمونات المنيرالو كورتيكويدات ٣٨٤ هرمونات نخاع غدة فوق الكلية ٣٨٥ التركيب الكيميائي لهرمونات نخاع غدة فوق الكلية ٣٨٩ العلاقات التركيبية بين كل من الجهاز العصبي وقشرة غدة فوق الكلية بالخلايا الكرومافينية للنخاع ٣٩١ التخليق الحيوي للكاتيكولامينات ٣٩٣ تنظيم التخليق الطبيعي للكاتيكولامينات ٣٩٦ العوامل المؤثرة علي إفراز هرمونات النخاع ٣٩٧ التمثيل الغذائي للكاتيكولامينات ٣٩٨ التأثيرات البيولوجية العامة للكاتيكولامينات ٤٠٠ أعراض إستصال الغدة ٤٠٧ .

هرمونات الخصية - الأندروجينات ٤٠٩ - ٤٣٧

مقدمة - صفات الذكر ٤٠٩ العلاقة المورفولوجية والتشريحية للجهاز الذكري ٤١١ التركيب الكيميائي - التخليق الحيوي - التأثيرات البيولوجية لهرمونات الخصية ٤١٦ الهرمونات الإسترويدية - الأندروجينات ٤١٧ الإستروجينات ٤٢٤ الهرمونات الببتيدية - الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية ٤٢٤ هرمون الـ Inhibin ٤٢٥ البرولاكتين ٤٢٦ البلوغ والتطور الجنسي - محور الهيپوثالاماس النخامية خلايا ليندج ٤٢٧ محور الهيپوثالاماس النخامية خلايا سيرتولي ٤٢٩ الجلوبولين المرتبط بالهرمون الإستيرويدي ٤٣٠ التكوين الإسبرمي ٤٣١ المركبات المضادة للأندروجين ٤٣٥ الإستيرويدات البنائية ٤٣٦ .

هرمونات المبيض - الإستروجينات والبروجستينات ٤٣٩ - ٤٨٥

تمهيد ٤٣٩ المميزات العامة للأنثي ٤٤٠ العلاقات المورفولوجية والتشريحية للجهاز التناسلي في الأنثي ٤٤١ هرمونات التطور والتناسل والإدرار في الإناث ٤٥٠

الهرمونات الإسترويدية للمبيض ٤٥٢ الإستروجينات ٤٥٣ البروجستينات ٤٦٢
الهرمونات الببتيدية ٤٦٤ الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية ٤٦٥ هرمون الـ GnRH
٤٦٧ هرمون الـ Inhibin ٤٧٠ البلوغ والتطور الجنسي ٤٧١ الدورة التناسلية في
الأنثى ٤٧٢ إنقطاع الطمث ٤٨٢ التطبيقات والاختلالات الهرمونية في الإناث ٤٨٣
منع الحمل ٤٨٣ الشعرانية ٤٨٤ عدم الإباضة ٤٨٥

هرمونات الحمل وإدرار اللبن ٤٨٧ - ٥٢٢

تمهيد ٤٨٧ النواحي الهرمونية للإخصاب والتميز الجنسي ٤٨٧ الإخصاب ٤٨٩
تتابع الأحداث التكوينية في التناسل ١٤٨٩ ثدي أو الغدد اللبنية ٤٩٤ التأثيرات
الهرمونية أثناء الحمل ٤٩٧ الهرمونات الببتيدية - هرمون الـ hCG ٤٩٨ هرمون
اللاكوجين المشيمي ٤٩٩ هرمون الريلاكسين ٥٠٠ الأوكسيتوزين ٥٠١ هرمونات
ببتيدية أخرى ٥٠٢ الهرمونات الإسترويدية ٥٠٢ البروجسترون ٥٠٣
الإستروجينات ٥٠٥ الأندروجينات ٥٠٧ إسترويدات فيتامين (D) -
البروستاجلاندينات ٥٠٨ الانتقال المشيمي للهرمونات ٥٠٨ الولادة ٥١١ إدرار اللبن
٥١٣ التنظيم الهرموني لتطور الثدي ٥١٤ التنظيم الهرموني لإفراز اللبن ٥١٩ تأثير
الرضاعة على معدل إفراز البرولاكتين ٥٢٠ .

هرمونات الكلية ٥٢٣ - ٥٥٣

مقدمة ٥٢٣ العلاقات المورفولوجية والتشريحية والخلوية والفسيزيولوجية للكلية ٥٢٥
العمليات الفسيولوجية في الكلية ٥٣٤ الثبات الذاتي لسوائل الجسم والإلكتروليات
وضغط الدم ٥٣٦ هرمونات وإنزيمات الكلية - الرينين ٥٣٨ الإنجيوتنسين ٥٣٩
الأتريوبتين ٥٤٤ الكالكرينات والكينينات ٥٤٥ البروستاجلانينات ٥٤٧
الأثروروبوتين ٥٤٨ .

البروستاجلاندينات ٥٥٥ - ٥٩٢

مقدمة ٥٥٥ الأقسام التركيبية للبروستاجلاندينات ٥٥٧ تقسيم البروستاجلاندينات
٥٥٩ السمات العامة للبروستاجلاندينات ٥٦٤ التخليق الحيوي للبروستاجلاندينات
٥٦٧ التمثيل الغذائي للبروستاجلاندينات ٥٧٣ إرباط البروستاجلاندينات بالسيرم
٥٧٥ مستقبلات البروستاجلاندينات ٥٧٥ التأثيرات البيولوجية للبروستاجلاندينات

٥٧٧ : كعامل إجهاض علاجي ٥٧٧ علي البنكرياس ٥٧٧ علي الجهاز العصبي الذاتي ٥٧٨ علي ميكانيكية الشعور بالألم ٥٧٨ التأثيرات المضادة للتأثيرات الكلوية الرافعة لضغط الدم ٥٨٣ علي نظام الصفائح الدموية ٥٨٣ الليوكوترينات ٥٨٧ الليوكوترينات والربو ٥٨٨ .

٦٠٦ - ٥٩٣

الغدة التيموسية

مقدمة ٥٩٣ موقع الغدة وشكلها الظاهري ٥٩٣ التركيب الخلوي ٥٩٦ منشأ الغدة وتطورها ٥٩٦ وظائف الغدة البيولوجية ٥٩٧ طبيعة الجهاز المناعي بالجسم ٥٩٨ تركيب هرمونات التيموسية وتأثيراتها البيولوجية ٦٠٢ .

٦٢١ - ٦٠٧

الغدة الصنوبرية

مقدمة ٦٠٧ النواحي التطورية للغدة ٦٠٨ التركيب التشريحي والبيولوجية الخلوية للغدة ٦١٠ التركيب الكيميائي لهرمونات الغدة الصنوبرية ٦١٣ التأثيرات البيولوجية للميلاتونين ٦٢٠ .

٦٣٦ - ٦٢٣

عوامل نمو الخلية

مقدمة ٦٢٣ التركيب الكيميائي لبعض عوامل نمو الخلية ٦٢٦ عامل نمو البشرة ٦٢٦ عامل نمو العصب ٦٢٨ عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية ٦٢٩ عامل النمو المشابه للإنسولين ٦٢٩ عامل النمو المحول ٦٣٠ عامل نمو خلية ليف الأولية ٦٣١ عامل نمو الغراء العصبي ٦٣١ الإرثروبيوتين ٦٣١ الإستروميديئات ٦٣٣ عامل نمو الثدي ٦٣٣ عوامل النمو وجينات السرطان ٦٣٣ .

٦٣٧

المواد شبه الهرمونية التي تنتجها الجاميطات (Gamones)

٦٧١ - ٦٤٠

ملحق الكتاب

الرموز المختصرة لأسماء الهرمونات ٦٤٠ تصنيف هرمونات الثدييات العليا ٦٤٣ الأحماض الأمينية ٦٥٣ الشفرة الوراثية ٦٥٨ النيوكليوسيدات ٦٦١ النيوكليوتيدات ٦٦٣ قرائن الإنزيمات النيوكليوتيدية ٦٦٥ قرائن إنزيمات اليوريدين ٦٦٧ تقسيم الإنزيمات ٦٦٨ المركبات ذات النشاط الفيتاميني ٦٧٠ .

مقدمة

إن المتبع لطريقة عمل أعضاء الجسم المختلفة كثيرا ما يلاحظ أن نشاط عضو ما لا يكون غالبا علي نسق واحد طوال حياة الكائن الحي بل أحيانا ما يزداد نشاط عضو أو أعضاء معينة خلال فترة زمنية محددة من حياة الكائن الحي بينما يقل هذا النشاط خلال فترة زمنية أخرى . ويمكن تعليل إختلاف درجة النشاط هذه إلي إختلاف حاجة الجسم إلي وظيفة هذا العضو أو ذاك بإختلاف مراحل حياته . ومن أبرز الأمثلة علي ذلك ما نلاحظه من إختلاف نشاط الأعضاء الجنسية . فنها منعدمة النشاط تقريبا خلال فترات الحياة الأولى من عمر الكائن الحي ثم تبدأ في النشاط عند مرحلة البلوغ الجنسي بعده يزداد هذا النشاط تدريجيا حتي مرحلة النضج الجنسي ويستمر علي نحو ثابت بعد ذلك حتي مرحلة الشيخوخة يبدأ بعدها هذا النشاط في الإغفاض تدريجيا حتي ينعدم تقريبا فيمرحلة الكهولة . كما نلاحظ أن درجة الرغبة الجنسية لا تكون بدرجة واحدة بعد بلوغ الحيوان مرحلة النضج الجنسي بل أحيانا ما نراها شديدة بينما نراها أحيان أخرى أقل شدة أو ضعيفة . ويظهر ذلك بوضوح في الحيوانات موسمية التناسل مثل الأغنام وبعض أجناس الطيور . هذا - وتختلف الأفراد فيما بينها في درجة إنتاجها ونشاطها الفسيولوجي . كما تختلف في كفاءة أعضائها . فمنها ما يكون ذا كفاءة عالية ومنها ما يكون منخفض الكفاءة الفسيولوجية . ويرجع سبب ما تقدم إلي فعل مجموعتين من المؤثرات إن صح هذا التعبير :

(١) مجموعة المؤثرات العصبية :

وهي المؤثرات المرتبطة بالجهاز العصبي سواء المركزي أو التلقائي. وتقوم هذه المجموعة من المؤثرات بتنبية أعضاء معينة فتتسبب لأداء وظائفها أو تثبط هذا النشاط وفقا لطبيعة المؤثر حسب مقتضيات وظروف معيشة الكائن الحي المتغيرة ليتلائم مع التغيرات الحادثة في البيئة التي يعيش فيها ليتفاعل معها ويتأقلم بها . فبيئة الحيوان الداخلية في ديناميكية مستمرة لتتسق مع ديناميكية التغير في بيئته الخارجية . وهو ما يعين الحيوان علي إستمرار البقاء .

٢) مجموعة المؤثرات الهرمونية :

تلك المؤثرات عبارة عن مجموعة إفرازات الغدد الصماء والتي يكون لها تأثير محدد علي عضو أو أعضاء معينة تدفعها إلي نوع من النشاط يتناسب مع طبيعة المؤثر الهرموني لبقي بحاجة الكائن الحي نتيجة فعل هذا المؤثر التي تقتضيها أيضا التغيرات الحادثة في بيئته سواء أكانت الداخلية أو الخارجية .

ولقد أثبتت نتائج الدراسات الحديثة أن كل مجموعة من هاتين المجموعتين لا تعمل مستقلة عن الأخرى، بل تعمل عنها بل أنهما متعاونتين معا في الفعل ومتساويتين في تأثير كل منهما علي الأخرى توديان وظيفة واحدة وهي حفظ حالة الإتزان الفسيولوجي في الجسم . ذلك الإتزان الذي يعادل - باستمرار وبسرعة ودقة - التغيرات الفسيولوجية الداخلية الحادثة نتيجة لفعل المؤثرات البيئية المختلفة حتي يستطيع الجسم أن يحافظ علي حالة النبات الذاتي Haemostasis فلا تتغير تركيباته الداخلية أو تختل وظائفه الفسيولوجية بتغير الظروف البيئية . فالارتفاع الشديد أو الانخفاض الكبير في درجة الحرارة الجوية - مثلا - لا يستتبعه تغير مماثل في درجة حرارة الجسم في الحيوانات ذات الدم الحار بل تظل درجة حرارة أجسامها ثابتة باستمرار نتيجة الفعل التنظيمي لكل من الجهازين أو المجموعتين من المؤثرات السابقة .

وكما أن لكل مجموعة من المجموعتين السابقتين تأثيرا خاصا علي الأعضاء المختلفة بالجسم فإن كل مجموعة تؤثر علي الأخرى وتتأثر بها بنفس درجة تأثير كل منها علي أنسجة الجسم . ومن أهم الأمثلة علي ذلك فقدان النشاط الإفرازي لكل من نخاع غدة فوق الكلية والنخامية الغدية عند قطع الأعصاب التي تغذيها . كما أن لإفراز الغدة الدرقية أهمية كبرى في تنظيم النشاط العقلي كما أن له تأثير خاص علي الجهاز السمبثاوي .

وللغدد تأثير غير مباشر علي الجهاز العصبي نتيجة لفعلها المنظم لتركيز الأملاح الغير عضوية والجلوكوز والضغط الإسموزي .

ولما كان مجال علم الغدد الصماء ينصب فقط علي دراسة فعل ونشاط المجموعة الثانية وهي مجموعة المؤثرات الهرمونية . لذا سيقصر كلامنا في هذا المقام علي دراسة الغدد الصماء من حيث مواقعها وتركيبها الخلوي وتوزيعها وإفرازاتها وتأثيراتها البيولوجية ومدى الإتفاق او التعارض فيما بينها .

وتتشابه الهرمونات من حيث تأثيرها علي كل من الإنسان والحيوان فيستعمل مثلا هرمون الإنسولين المحضر من الحيوانات في علاج مرض البول السكري في الإنسان . كما تستعمل الحيوانات المعملية مثل الفأر والكلاب والقطط والكتاكت لعمل الاختبارات المختلفة علي الهرمونات قبل تطبيقها علي الإنسان .

ويجدر بنا أن نشير إلي أن بالنباتات أيضا هرمونات أمكن فصل أولها عام ١٩٣٤ بواسطة العالم كوجيل (Kogl) وأسماء Auxin (A) ووجد أنه لازم لنمو النباتات وبدونه لا يظهر لها أي نمو . ولقد أمكن إستعماله في زراعة بعض المحاصيل في غير مواسمها وإنتاج بعض الفواكه عديمة البذور أو كبيرة الحجم. وتلي ذلك إكتشاف هرمون نباتي آخر إسمه Auxin (B) ثم هرمون الـ Indol Acitic Acid (IAA) . والغريب أن الهرمون النباتي الأخير (IAA) موجود في بول الإنسان . بل الأغرب من هذا أن بعض النباتات تحتوي علي هرمونات حيوانية . فلقد أثبت الريدي عام ١٩٥٢ إحتواء طلع النخيل علي هرمونات الإنسان المنبهة للغدد الجنسية (Gonadotropic hormones) . أما عن تحليل الهرمون النباتي في بول الإنسان ووجود الهرمون الحيواني في النباتات فهو سر في علم الله سبحانه وتعالى .

ولقد بدا الإهتمام بدراسة الهرمونات في أمريكا عام ١٩٤٥ عندما تكونت جمعية علم الغدد الصماء (Endocrinology) كما تكونت جمعية مماثلة لها في إنجلترا عام ١٩٤٦ حيث إتخذت إدارته مقرا لها ووضعت تحت رعاية مجلس الأبحاث الطبية . كما تكونت في جنيف بسويسرا وإستوكهولم بالسويد وكولونيا بألمانيا وحدات كبيرة لأبحاث الهرمونات

إزداد التعاون بينها حيث قاموا بإنشاء مجموعة أبحاث الغدد الصماء - تحت رعاية مؤسسة سييا (CIBA) السويسرية عرفت بإسم (Colloquia Endocrinology) كما تكون نادي الـ Gonadotrophic Club عام ١٩٥٣ وعقد أول إجتماع له في جنيف في نفس العام ثم عقد إجتماعه الثاني في برمنجهام عام ١٩٥٥ والثالث في لندن عام ١٩٥٧ وحضرها الباحثون في هذا المجال من كل أنحاء العالم .

ويعتبر العالم زفادوفسكي (Zavadovesky) من علماء الرعيل الأول للإتحاد السوفياتي (سابقا) في هذا المجال حيث نشر أولي بحثه في الغدد الصماء عام ١٩٣١ عن تأثيرات الثيوركسين في الطيور المائية . أما في مصر - فلقد تكونت جمعية علم الغدد الصماء (Endocrinology) عام ١٩٥٤ .

أهمية دراسة علم الغدد الصماء من الوجهة الإنتاجية :

مما تقدم يتضح لنا ما للهرمونات من أهمية كبرى في تنظيم العمليات الحيوية المختلفة داخل جسم الكائن الحي بصفة عامة وتنظيم عمليات الإنتاج والتناسل بصفة خاصة . ولما كانت جميع الصور الإنتاجية من الحيوانات الزراعية من لبن وبيض ولحم ما هي إلا نواتج لعملية التناسل أو التكاثر لذا يتضح لنا أهمية النشاط الهرموني بالنسبة لمربي الحيوانات الزراعية فالبيض في الدجاج ماهر إلا حاميطات جنسية مؤنثة تنتجها الدجاجة ويرتبط تكوينها وإنتاجها إرتباطا وثيقا بالتنظيم الهرموني للتناسل في الطيور . كما أن إنتاج اللبن من الأبقار والجاموس والأغنام ما هو إلا إنتاج مرتبط أيضا بالحمل والولادة واللذان يقعان تحت التأثير المنظم للهرمونات فلا يمكن أن يتم إلا بمساعدة التأثيرات البيولوجية لبعض الهرمونات .

ولما كان من الملاحظ دائما وجود اختلاف بين السلالات والأفراد في المقدرة علي الإنتاج لذا تبرز أهمية دراسة الغدد الصماء لمعرفة مدي الإرتباط بين النشاط الهرموني ومستوي الإنتاج في الحيوانات بهدف الإرتفاع بمستوي الإنتاج وتحقيق أكبر عائد إقتصادي

يمكن من تربية الحيوانات الزراعية علي إختلاف أجناسها بالحصول علي أعلي إنتاج له
ودراسة أمثل حالات الإتران بين عمل الغدد المختلفة والتي يتحقق معها أعلي عائد إنتاجي .
كما يمكن إجراء الإنتخاب بين الحيوانات ذات الإتران الهرموني المثالي والعمل علي تحسينها لما
لهذه الصفات من إرتباط وثيق بالتركيب الوراثي والكفاءة الإنتاجية للأفراد .

تعريف الغدد الصماء :

الغدد الصماء هي عبارة عن مجموعة الأعضاء ذات النشاط الغدي أو الإفرازي ذو
التأثير المحدود علي بعض العمليات أو التفاعلات الحيوية لأعضاء خاصة بالجسم . وتنتقل
إفرازات هذه الغدد عن طريق الدم مباشرة إلي العضو التي تقوم بالتأثير عليه . فليس لهذه الغدد
قنوات خاصة لنقل إفرازاتها . لذا فقد يصادف القارئ - في بعض المراجع - إسما آخر لها وهو
الغدد عديمة القنوات (Ductless glands) وهو مرادف لإسم الغدد الصماء أو ذات الإفراز
الداخلي (Endocrine glands) .

تعريف الهرمون :

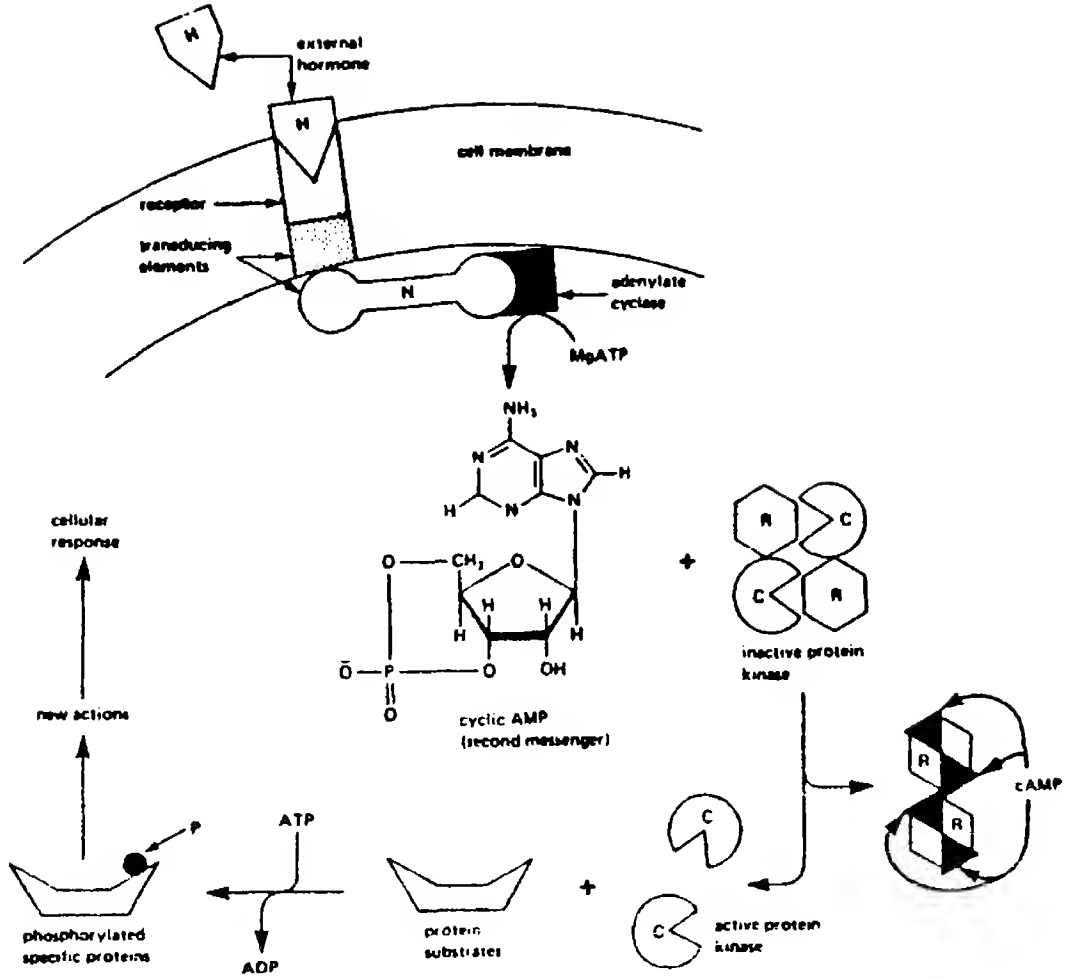
الهرمون هو إفراز الغدة الصماء . ولقد كان للعالمين الإنجليزين Starling and Bills
عام ١٩٠٢ الفضل في هذه التسمية . حيث تعني كلمة هرمون باللاتينية (مثير) . وبالرغم
من عدم مطابقة هذه التسمية للواقع تماما إلا أنها ظلت سائدة ومستعملة حتي الآن بجميع
لغات العالم . فعلي الرغم من أن معظم هذه الهرمونات مثيرة (Excitatory) إلا أن بعضها منها
ذو تأثير مثبط (Inhibitory) مثل الإنتروجاسترين (Entriogastreine) واليوروجاسترين
(Urogastrin) اللذان يقومان بتنشيط العصير المعدي وحركة الأمعاء علي الترتيب . وعموما
فإن الهرمونات المثبطة قليلة إذا ما قورنت بالهرمونات المثيرة أو المنشطة وهو ما دعني إلي
إستمرار الأخذ بهذه التسمية رغم عدم دقتها .

وإفراز الهرمونات ليس وقفاً على الغدد الصماء . فهرمون الإنسولين اللازم لتنظيم سكر الدم يفرزه البنكرياس . كما تفرز الأطراف أو النهايات العصبية هرمون الأدرينالين والأسيتيل كولين كنتيجة لبعض المؤثرات العصبية ثم يتلاشي تأثيرها سريعاً بتحللها بعد وقت قصير من إفرازها . ولو أن بعضاً منها قد يتسرب إلى الدم حيث يكوم له بعض الآثار بجهات أخرى من الجسم .

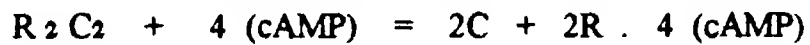
ميكانيكية تأثير الهرمون وتكوين الرسالة الثانية :

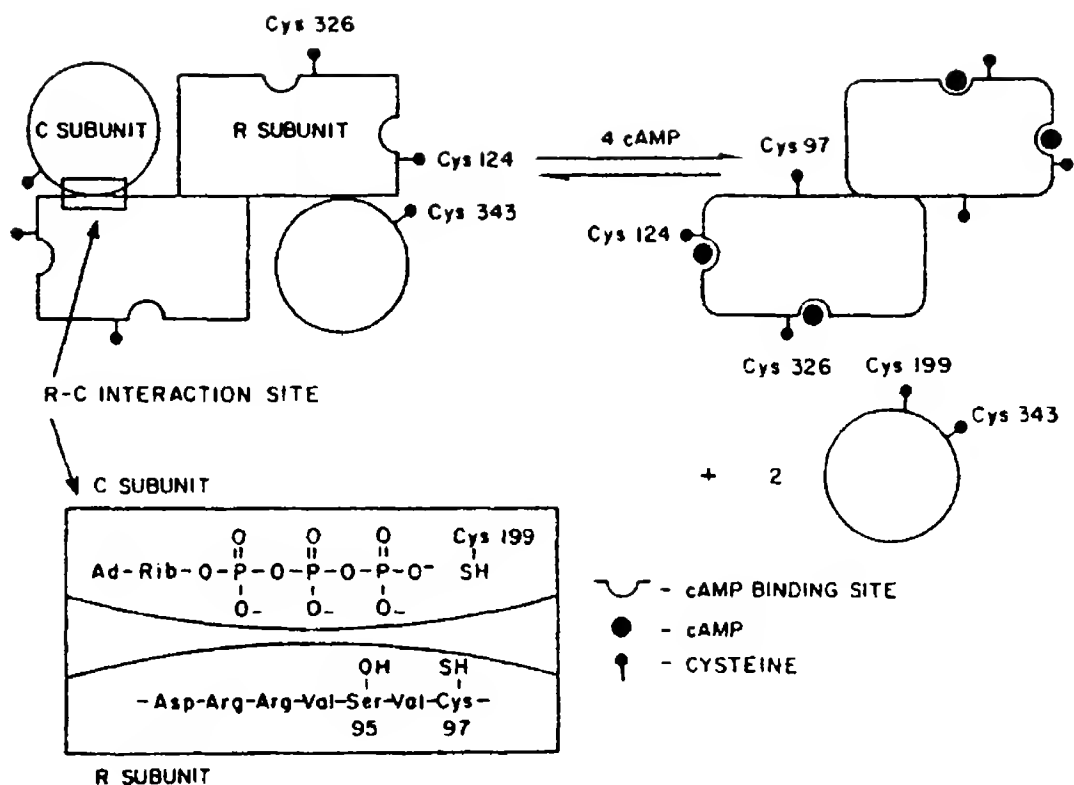
تبدأ التأثيرات الهرمونية عند إرتباط الهرمون بمستقبله على غشاء الخلية المستهدفة أو في سيتوبلازم تلك الخلية . ويتكون نتيجة لهذا الإرتباط رسالة ثانية (Second messenger) فالرسالة الثانية إذ عبارة عن المادة التي يزيد تركيزها الحقيقي أو النسبي داخل الخلية إستجابه لفعل هرمون معين بعد أن يرتبط ذلك الهرمون بمستقبله على حدار الخلية المستهدفة أو في سيتوبلازمها . وتنحصر وظيفة الرسالة الثانية في نقل إشارة الهرمون الأولية وترجمتها إلى تغيرات تمثيلية داخل الخلية المستهدفة لفعل ذلك الهرمون . ومن أمثلة الرسائل الثانية : الـ (cAMP) - والـ (cGMP) - وأيونات الكالسيوم سواء أكانت مصحوبة بالـ (Calmodulin) أو بدونه - حمض الأراكيدونيك - Inositol triphosphate - Diacyl - glycerol - والرسالة التي تبدو أنها تنظم إنزيم الـ Phosphoprotein phosphatase .

ويعطي الشكل التالي مثالا للهرمون الذي تكون رسالته الثانية هي زيادة الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cAMP) . ويبين هذا الشكل أيضاً الفكرة العامة لميكانيكية تنشيط إنزيم البروتين كيناز Protein kinase نتيجة لزيادة تركيز الـ (cAMP)



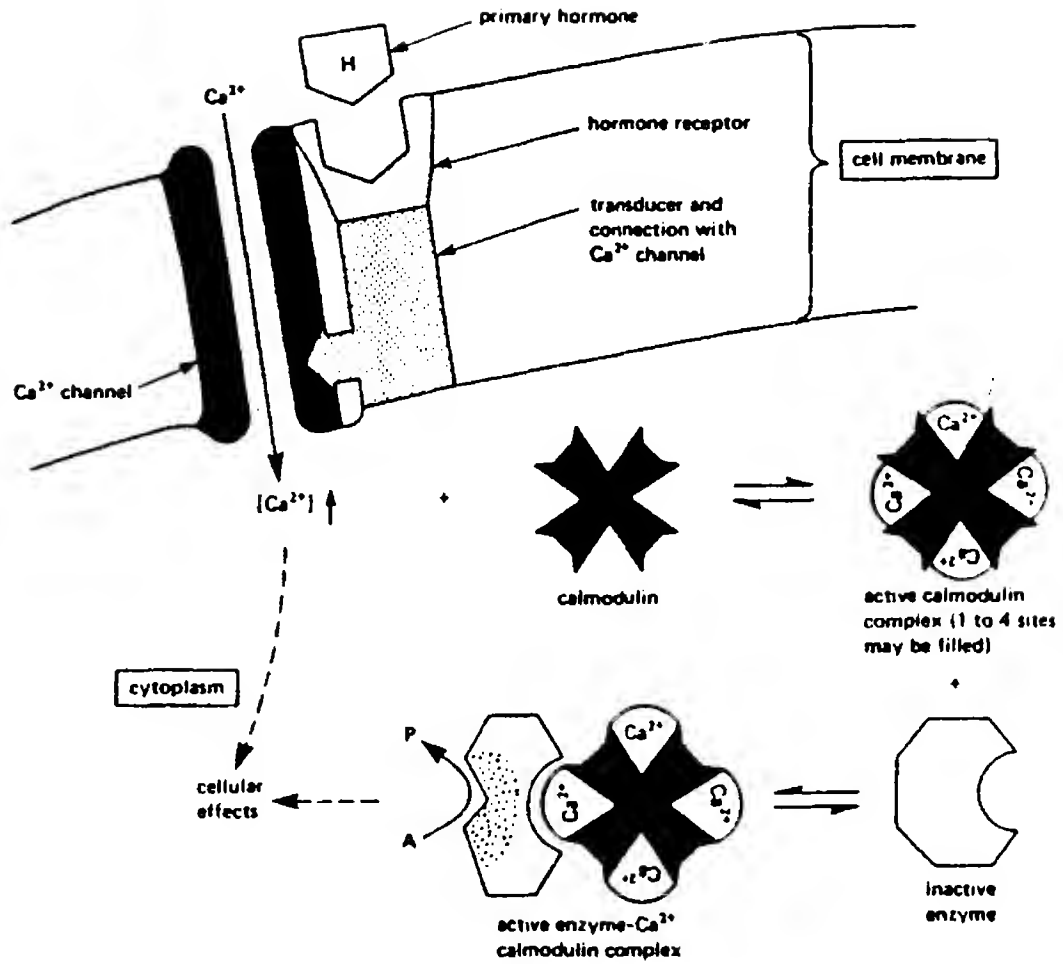
ويوضح الشكل التالي بعض التفاصيل لتأثيرات البروتين كيناز مشيراً إلى مكان حدوث التفاعل بين التحت وحدة التركيبية المنظمة Regulatory subunit (R) والتحت وحدة التركيبية المحفزة Catalytic subunit (C) ويؤدي إرتفاع مستوي (cAMP) في سيتوبلازم الخلية إلى تنشيط إنزيم أو إنزيمات البروتين كيناز وفسفرة Phosphorylation بروتين معين . ويمكن كتابة التفاعل النهائي لتنشيط إنزيم البروتين كيناز بالمعادلة الآتية :





من هذا الشكل نرى بعض التفاصيل البيوكيميائية لتنشيط إنزيم الـ (Protein kinase II) في قلب الخنزير . وقد رسم البروتين كيناز الغير نشط جهة اليسار من الشكل كما يشير الرسم إلى مجاميع السلفوهيدريل (Sulfhydryl groups) والطبيعة البيوكيميائية لأماكن التفاعل بين التحت وحدات المنظمة (R) والمحفزة (C) . ويمثل الجزء من التحت وحدة المنظمة - المرسوم علي شكل مستطيل صغير - مكان حدوث الفسفرة الذاتية (autophosphorylation) وهو الـ (ser.95) المتبوع بالـ (cys.97) . وقد رسمت التحت وحدة المحفزة مرتبطة بالـ (cAMP) .

أما الميكانيكيات التي تشمل زيادة أيونات الكالسيوم في سيتوبلازم الخلايا المستهدفة - كرسالة ثانية - فلا زالت غامضة حتي الآن . ويقترح وجود نوع من التفاعل بين مستقبل الهرمون علي غشاء الخلية وعناصر قنوات الكالسيوم مباشرة . وهو ما يوضحه الشكل التالي.



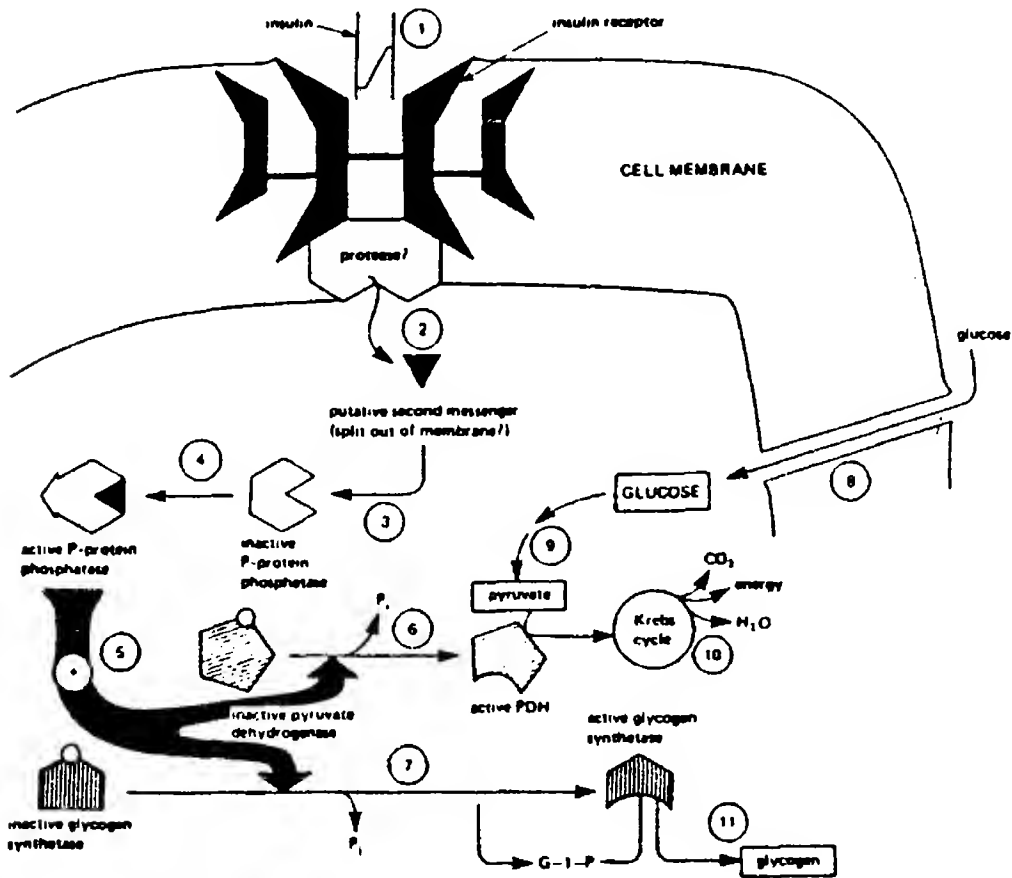
ويفترض في هذا الشكل تفاعل هرمون معين (H) - والذي قد يكون في العادة عديد بيتيد - مع مستقبله علي السطح الخارجي لغشاء الخلية . ويؤدي هذا التفاعل إلى حدوث تغيرات تركيبية تنبه - بطريق مباشر - فتح مكونات قنوات أيونات الكالسيوم لتسمح بمرور تلك الأيونات إلى داخل سيتوبلازم الخلية . تنبه أيونات الكالسيوم الداخلة حدوث بعض التفاعلات الكيميائية في الخلية سواء بمفردها مباشرة أو بعد إتحادها مع الكالميديولين (Calmedulin) . ويمكن للمركب المكون من أيونات الكالسيوم والكالميديولين أن يرتبط

بإنزيمات معينة فينشطها . وتحدث أيونات الكالسيوم - سواء أكانت حرة أو مرتبطة بالكالميديولين - بعض التغيرات في عمليات التمثيل الغذائي داخل الخلية : مثل تكوين رسالة ثانية غير معروف طبيعتها حتى الآن والتي يمكن لها التأثير علي معدل إنتقال أيونات الكالسيوم ويمكن لنا أيضا إفتراض قدرة أيونات الكالسيوم علي الارتباط بالسطح الداخلي للغشاء الخلوي بطريقة خاصة حيث يفرز داخل سيتوبلازم نتيجة لتأثير الهرمون علي مستقبله خارج الخلية . وفي النهاية فإنه من الممكن أن تؤدي زيادة أيونات الكالسيوم داخل سيتوبلازم الخلية إلي تنبيه بعض المكونات الخلوية الأخرى مثل الشبكة الإندوبلازمية (endoplasmic reticulum) أو الميتوكوندريا (Mitochondria) لتكوين مادة أخرى إستجابة لهذا التنبيه . وقد تكون هذه المادة هرمونا لازما لعمليات التخلص الخلوي (exocytosis) لأيونات الكالسيوم .

ولقد إفترض حديثا وجود نوع جديد من الرسالة الثانية ترجع إلي تأثير هرمون الإنسيولين أو أي مركب من عائلة المركبات الشبيهة أو عديدات بيتيد صغيرة يمكنها تنشيط إنزيمات الـ (Phosphoprotein phosphatase) والتي تؤدي تأثيراتها إلي تدفق العديد من التأثيرات التمثيلية الأخرى .

و يلخص الشكل التالي تأثير الإنسيولين كرسالة ثانية . وفيه نري ارتباط الإنسيولين بمستقبله علي غشاء الخلية المستهدفة (الخطوة ١ في الرسم) . ويكون نتيجة لذلك تنبيه إنزيم البروتياز (protease) في غشاء الخلية (والذي قد يكون جزءا من مستقبل الإنسيولين) . تخرج من غشاء الخلية - نتيجة لتأثير هذا الإنزيم المنشط - رسالة ثانية . وقد تكون تلك الرسالة عديد بيتيد (الخطوة ٢ في الرسم) . ينبه إنزيم الـ (Phosphoprotein phosphatase) (الخطوات ٣ ، ٤) - الموجود في السائل الخلوي وعلي السطح الداخلي لغشاء الخلية - تكوين إنزيم الـ (glycogen synthetase) وإنزيم الـ (pyruvate dehydrogenase) (الخطوات ٥ ، ٦)

وبدخول الدم المحتوي علي نسبة عالية من الجلوكوز - والذي أدي إلي زيادة معدل إفراز الإنسولين - إلي خلية الكبد (الخطوة ٨) يتم تمثيل الجلوكوز إلي بيروفات (الخطوة ٩) ثم يتأكسد في دورة كريب (Kerbs cycle) (الخطوة ١٠). وقد يتحول الجلوكوز إلي جليكوجين من خلال مسار إنزيم الـ (glycogen synthetase) (الخطوة ١١). وتنظم هذه الخطوة بواسطة رسالة ثانية أخرى .

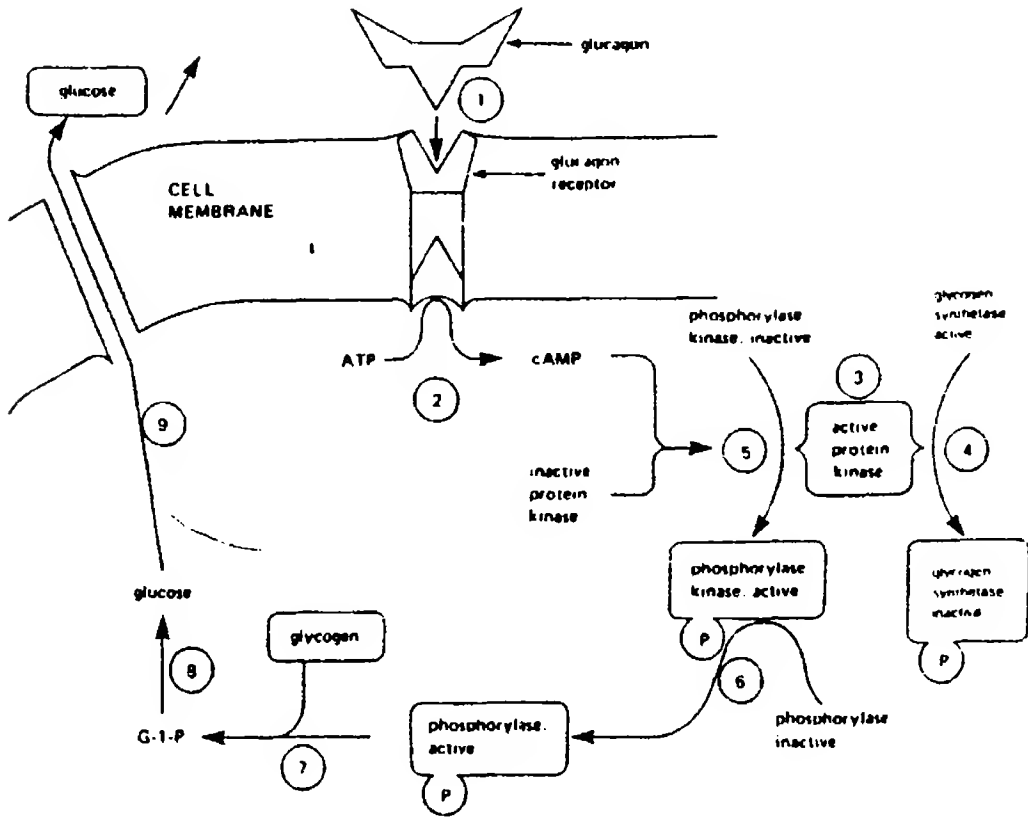


ميكانيزم تدفق التأثيرات الهرمونية Cascade mechanism :

تعرف ميكانيزم تدفق التأثيرات الهرمونية بأنها ذلك النظام الذي يعمل علي تكبير التأثيرات الهرمونية. مما يمكن مجموعة التأثيرات الأصلية أو الأولية للهرمون بتكوين مجموعة ثانية من التأثيرات أو التفاعلات ثم يقوم كل منها بتكوين مجموعة ثالثة من التفاعلات أو الاستجابات ... وهكذا . وتبدأ ميكانيزم تدفق التأثيرات الهرمونية البيوكيميائية التقليدية نتيجة لتأثير إرتباط الهرمون (الجلو كاجون في مثالنا هذا) بمستقبله علي سطح غشاء الخلية المستهدفة . ويؤدي ذلك إلي زيادة الـ (cAMP) كما سبق أن بينا . وقد نلاحظ هذا التدفق التأثيري علي هيئة تعديلات في مسار عمليات التمثيل الغذائي في الخلية مما ينشأ عنه إستجابة خلوية وهي تحليل الجليكوجين وتكوين الجلوكوز .

ويبين الشكل التالي تدفق الإشارة الهرمونية من الغشاء الخلوي إلي الإستجابة التمثيلية الخلوية وهي الجلو كاجون وتحليل الجليكوجين (Glucagon and glycogenolysis) . وفي هذا الشكل يرتبط الجلو كاجون بمستقبله علي غشاء الخلية المستهدفة (الخطوة ١) حيث ينبه نشاط إنزيم الـ (adenylate cyclase) . وقد يتم تنظيم ذلك عن طريق عامل وسيط علي السطح الداخلي لغشاء الخلية المواجه للسيتوبلازم (الخطوة ٢) . يؤدي ذلك إلي زيادة مستوى الـ (cAMP) الذي ينشط إنزيم الـ (protein kinase) (الخطوة ٣) بنفس الميكانيزم التي سبق أن بيناها . يحفز الـ (protein kinase) فسفرة الـ (Phosphorylase kinase) (الخطوة ٥) كما يحفز إنزيم الـ (Glycogen synthetase) النشاط (الخطوة ٤) إلي تكوين الصورة الغير نشطة منه (الخطوة ٦) . مما يؤدي إلي تحليل الجليكوجين (glycogenolysis) (الخطوة ٧) وتكوين جلوكوز - ١ - فوسفات (Glucose - 1 - P) والذي يمثل إلي جلوكوز (الخطوة ٨) . ينتقل الجلوكوز خارج الخلية ثم إلي الدورة الدموية. وبذا نري تدفق التأثيرات البيولوجية حيث ينبه إرتباط الجلو كاجون بمستقبله إلي تسارع العديد من التفاعلات المؤدية في النهاية إلي تكوين

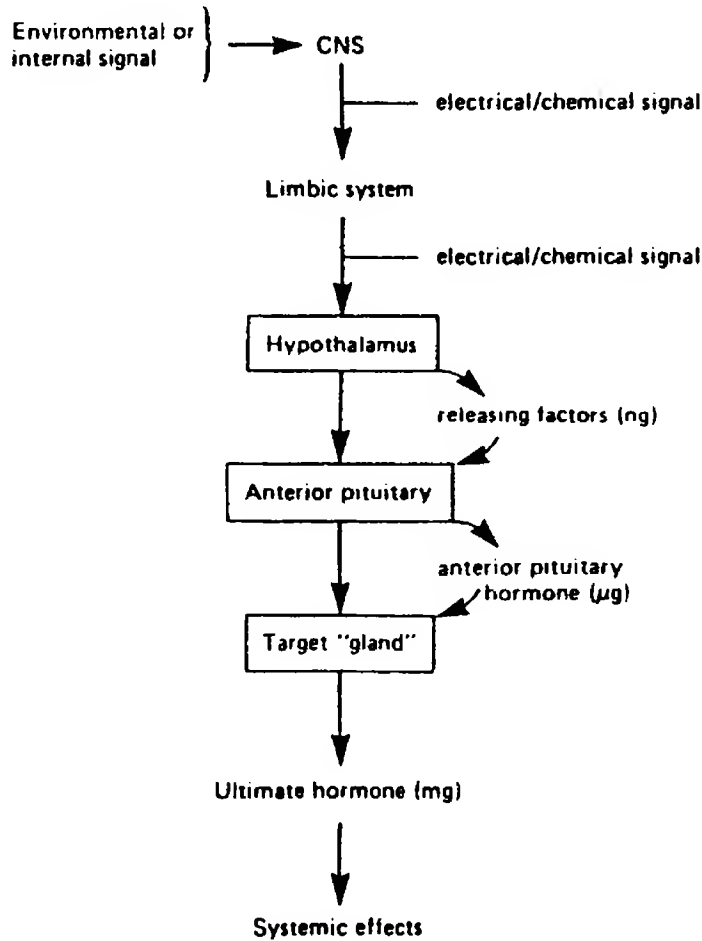
الجلوكوز عن طريق تحليل الجليكوجين وتعويض النقص الحادث في مستوى جلوكوز الدم .



هذا ويوجد مفهوم آخر هام لتدفق التأثيرات الهرمونية والذي يشمل تدفق التأثيرات البيوكيميائية عن طريق مجموعة من الإشارات صادرة من الجهاز العصبي المركزي (CNS) تمر من خلال الهيبوثالاماس وصولاً إلى إفراز الهرمون النهائي .

وتنشأ تأثيرات تدفق الهرموني من إشارة من الجهاز العصبي المركزي إستجابة لتنبيهات تنشأ من أي من البيئة الداخلية (حدوث حالة من عدم الثبات الذاتي) أو الخارجية (نتيجة حدوث مؤثر خاص في مكونات البيئة الخارجية) . تنتقل هذه الإشارة - إما عن طريق الانتقال الكهربائي أو الكيميائي - إلى الجهاز العصبي الطرفي (limbic system) ثم إلى الهيبوثالاماس. ونتيجة لذلك - تفرز الهيبوثالاماس هرمون إفراز مناسب في الدورة الدموية البائية

للمغلة بينها وبين النخامية الغدية . ويفرز هرمون الإفراز - الذي تتراوح فترة نصف العمر له من ٣ : ٧ دقائق - بكمية تقدر بالنانوجرام . ينبه هرمون الإفراز النخامية الغدية لإفراز هرمون خاص ذو فترة نصف عمر ٢٠ دقيقة أو أكثر وبكمية تقدر بالميكروجرام . ينبه هرمون النخامية إفراز الهرمون النهائي (ultimate hormone) بكمية تقدر بالملليجرام وذو فترة ثبات طويلة نسبيا . ويرتبط الهرمون النهائي بمستقبله الموجود في أنواع عديدة من الخلايا محدثا مجموعة من التأثيرات التمثيلية المختلفة فيها .



تقسيم الهرمونات

تختلف الأسس التي يبنى عليها تقسيم الهرمونات فقد يبنى التقسيم علي أساس طبيعة التركيب الكيميائي للهرمونات أو علي أساس مصدر إفرازها أو علي أساس المسافة بين مصدر إفرازها ومكان حدوث تأثيراتها البيولوجية . وفيما يلي شرحا لأهم طرق تقسيم الهرمونات :

أولا : تقسيم الهرمونات علي أساس تركيبها الكيميائي :

تقسم الهرمونات إلي مجاميع علي أساس من تركيبها الكيميائي : تلك المجاميع هي الإستيرويدات Steroids وعديدات الببتيد Polypeptides ومشتقات للأحماض الأمينية أو الدهنية Amino acids or Fatty acids - derived compounds .

وفيما يلي أهم أقسام الهرمونات مبنيا علي أساس طبيعة تركيبها الكيميائي :

١ - الهرمونات المشتقة من الأحماض الأمينية Amino acid - driven hormones :

مثل الإنفريين - والنوإنفريين - والمهستامين - الأسيتايل كولين - والدوبامين - والسيراتونين - والميلاتونين - والأكتوبامين - والثيروكسين - والثيرونين ثلاثي اليود .

٢ - الهرمونات المشتقة من الأحماض الدهنية Fatty acid - driven hormones :

مثل البروستاجلاندين - البروستاسيكلين - والثرومبوكسان - واليوكوترينات

٣ - الهرمونات الإستيرويديه Steroid hormones :

مثل الألدوستيرون - والكورتيزول - والإستروجينات - والبروجستيينات - والأندروجينات - والمشتقات التمثيلية لفيتامين D₃ .

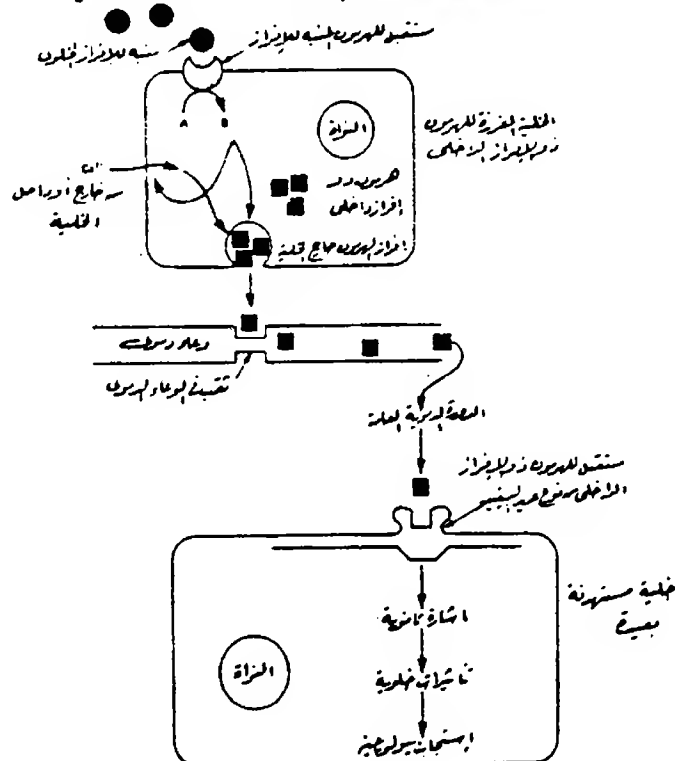
٤ - الهرمونات عديدة الببتيدات Polypeptides hormones :

مثل هرمون النمو - والبرولاكتين - وهرمونات الهيوثالاماس الإفرازية - وهرمونات النخامية الغدية المنبهة مثل ال - LH - FSH - ACTH - TSH والكالسيتونين - والباراثيرويد - والثيميك هرمون - والإنسولين - والجلوكاجون وغيرها .

ولقد أعتبرت معظم هذه الأقسام النواتج الأساسية لنشاط الغدد الصماء . حيث يتم تخليقها وتخزينها داخل خلايا الغدة إنتظارا للإشارة المناسبة لإفرازها عن طريق ما يسمى بالتخلاق

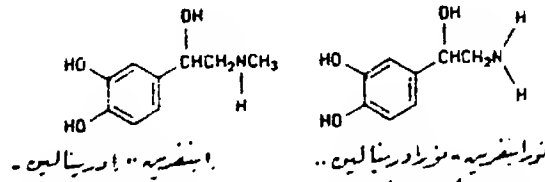
الخلوي أو الـ (Exocytosis) إلى تيار الدم . وفي حالة الهرمونات عديدة الببتيدات تظهر مشكلة النفاذية من الفراغ بين خلوي (extracellular space) إلى داخل الأوعية الدموية الدقيقة حيث تكون هذه الأوعية في العادة من الدقة بحيث لا تسمح - من الناحية النظرية - بنفاذ هذه المركبات عالية الأوزان الجزيئية إلى داخلها لتسير مع تيار الدم فيها . وتوجد علي جدر تلك الأوعية الدموية أجزاء رقيقة أو فتحات (fenestration) تسمح بمرور تلك المركبات من خلالها إلى داخل تيار الدم . عندئذ تنتقل تلك المركبات الهرمونية إلى مسافات بعيدة بواسطة تيار الدم لتصل إلى الخلايا المستهدفة لتأثيراتها البيولوجية والتي تحتوي علي تركيزات عالية من المستقبلات المتخصصة إما علي جدرها كما هو الحال بالنسبة للهرمونات عديدة الببتيدات وبعض الهرمونات المشتقة من الأحماض الأمينية أو في داخل سيتوبلازمها أو أنويتها كما في الهرمونات الإسترويدية . وتوجد مستقبلات الهرمونات المشتقة من الأحماض الأمينية مثل الثيروكسين أو الثيرونين ثلاثي اليود triiodothyronine داخل نواة تلك الخلايا المستهدفة لتأثيراتها البيولوجية ضمن تكوينها الجيني (nuclear genome) .

ويصور الشكل التالي منظر عام لخلية ذات افراز داخلي وطريقة افراز الهرمون الخاص بها ثم لتقاله عن طريق الاوعية الدموية ثم ميكانيكية تأثيره علي الخلية المستهدفة .



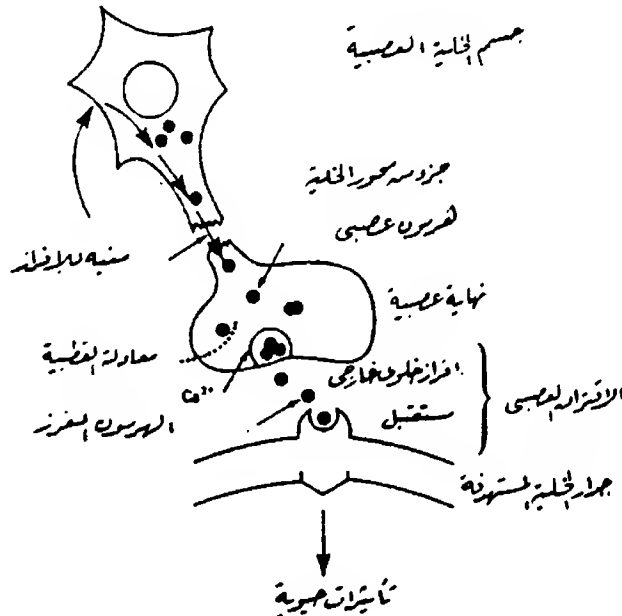
ثانيا : تقسيم الهرمونات حسب المسافة بين مكان تكوينها ومكان تأثيرها :

وبتقدم الوقت زادت القناعة بضرورة إعادة الأسس التي يبنى عليها تعريف أو تحديد الهرمون حيث ظهرت من الدلائل العلمية مثلاً ما يدعو إلى الاعتقاد بأنه قد تكون كل من الهرمونات المعروفة وما يسمى بالناقلات العصبية (neurotransmitters) مركبات أكثر تشابهاً من كونها أكثر اختلافاً . وعليه أصبحنا نتعامل مع الإبنفرين epinephrine كهرمون نخاع غدة فوق الكلية adrenal medulla والنورإبنفرين norepinephrine كناقل عصبي neurotransmitter علي الرغم من تشابه تركيباتهما الكيميائية وتداخل نشاطيهما البيولوجي علي الخلايا الوعائية. كما يتضح من تركيبهما البنائي الآتي :

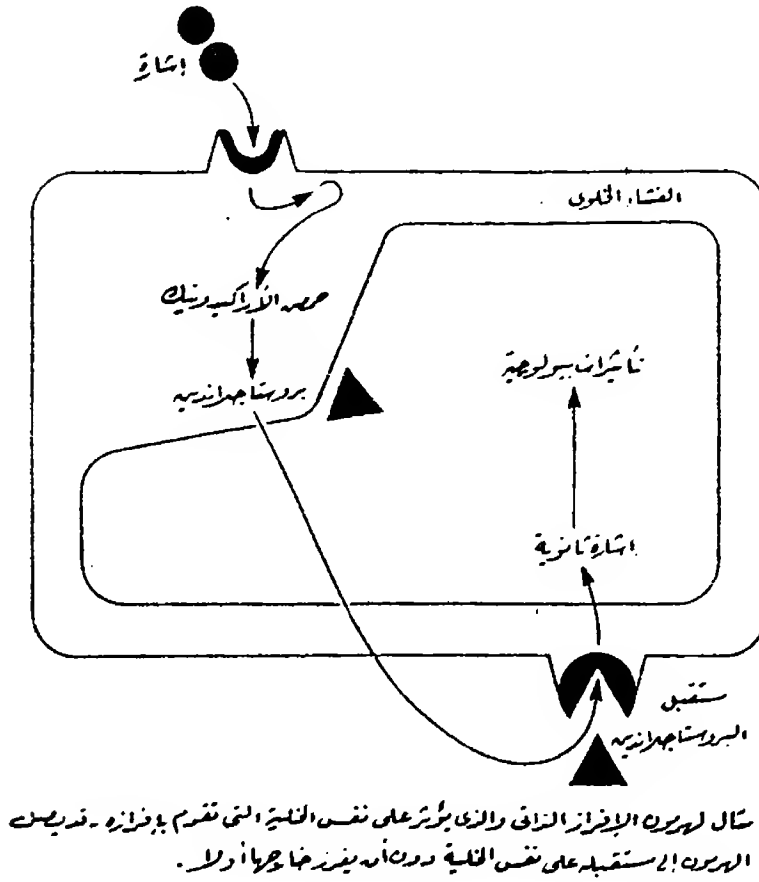


معارضة بين الهرمون والناقل في الهرمون (الإبنفرين) والناقل (نورإبنفرين)

ويمكن تعريف الهرمونات ذات النشاط العصبي والتي تعمل عند الإقترانات العصبية (Synapses) بأنها هرمونات ذات إفراز جانبي (Paracrine) حيث تفرز هذه الهرمونات بنفس الطريقة التقليدية التي يتم بها إفراز الهرمونات العادية للغدد ذات الإفراز الداخلي Endocrine إلا أنها تنتقل إلى مسافات قصيرة أو محدودة كما يتضح من الشكل التوضيحي الآتي .



ويعتبر البيتا اندورفين β endorphin والانكفالينات enkephalins من أحدث أمثلة المواد ذات الإفراز الجاني في بعض الأحيان أو ذات الإفراز الداخلي Endocrine في أحيان أخرى .
وأخيرا يجب أن نميز قسم آخر حديث من الهرمونات والتي يمكن وضعها تحت إسم الهرمونات ذات الإفراز الذاتي (autocrine) وهي هرمونات يتم تخليقها وإفرازها بواسطة نفس الخلية التي تؤثر عليها كما يمكن أن تؤثر على الخلايا المجاورة لها . ومن الأمثلة على تلك الهرمونات البروستاجلاندينات prostaglandins وبعض مشابهاتها مثل الثرومبوكسونات Thromboxones اللوكوترينات leukotrienes والبروستاسيكلين Prostacyclin ويعمل الأخير كهرمون ذو إفراز داخلي في بعض الأحيان .



وعليه يمكن تصور ثلاثة مجاميع رئيسية من الهرمونات قسمت علي أساس دائرة

تأثيراتها وليس علي أساس تركيبها الكيميائي أو طبيعة مستقبلاتها :

١ - الهرمونات ذات الإفراز الداخلي Endocrine hormones

٢ - الهرمونات ذات الإفراز الجانبي Papocrine hormones

٣ - الهرمونات ذات الإفراز الذاتي Auocrine hormones

هذا ولقد تم ترتيب هذه المجموعات الهرمونية تنازليا علي أساس طول المسافة بين مكان تكوينها وإفرازها ومكان تأثيرها. ويمكن تلخيص تقسيم الهرمونات علي أساس مسافة تأثيرها في الجدول التالي حيث تبين العلامة (+) نوع الإفراز :

Class	Endocrine	Paracrine	Autocrine
Polypeptide	++++	(+)	
Steroid	++++		
Amino acid -derived	++++	++++	
Fatty acid - driven	+		++++

وتعني الكلمة Endocrine القسم من الهرمونات التي تفرز بواسطة التخلّاق الخلوي

exocytosis عادة وتنتقل بواسطة تيار الدم إلي مسافة بعيدة نسبيا حيث الخلايا المستهدفة

لفعلها (Target cells)

أما كلمة Paracrine فتعني أن الخلية تفرز هذا القسم من الهرمونات حيث تنتقل إلي

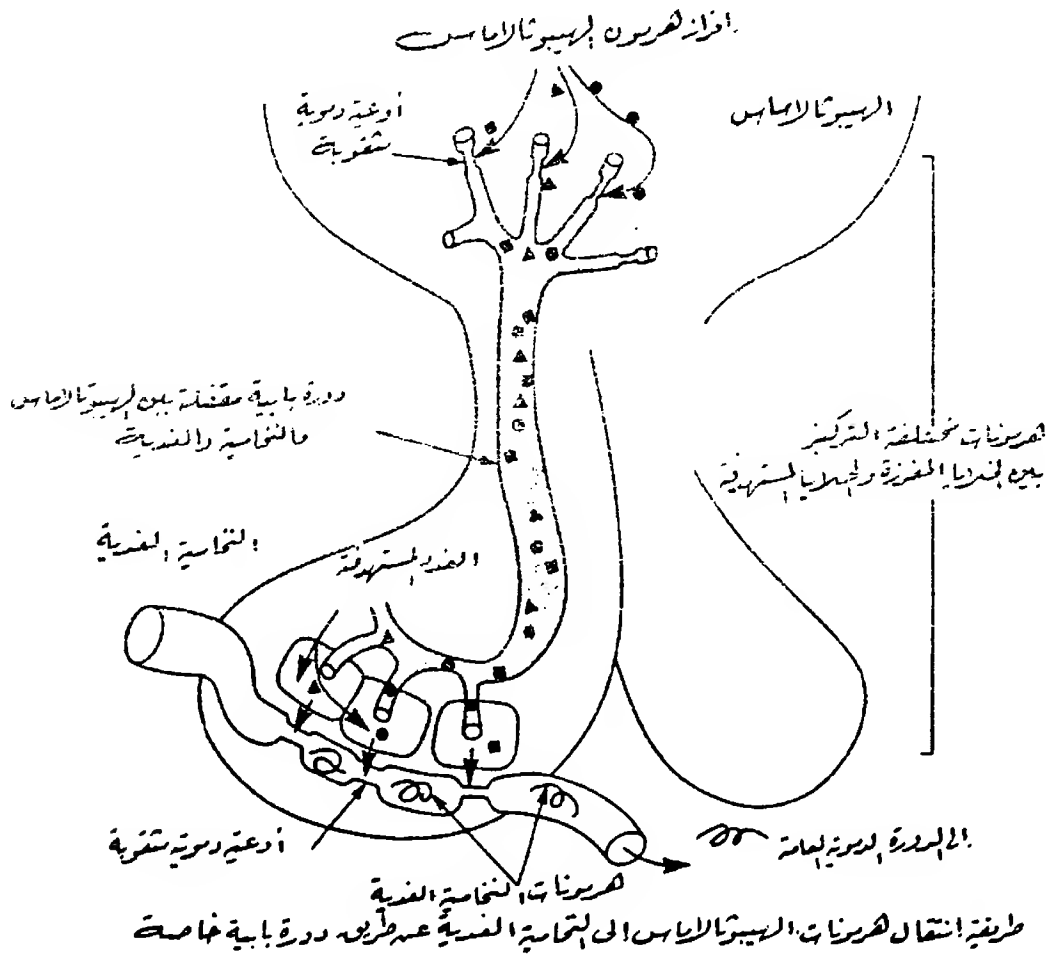
مسافة قصيرة أو إلي الخلايا المجاورة والتي تعتبر الخلايا المستهدفة لفعلها .

وتعني كلمة Autocrine إفراز هذا القسم من الهرمونات بواسطة خلية هي في ذاتها

مستهدفة لفعل هذا الهرمون نظرا لوجود مستقبل له علي جدارها .

ويجدر بنا من أن نذكر أن الطبيعة عادة ما تنشئ نوع من الآلية بجانب إستخدام مستقبلات الهرمونات لتضمن وصول الهرمون - والذي عادة ما يفرز بكميات دقيقة - إلى الخلايا المستهدفة لتأثيرها أثناء إنتقالها خلال الدورة الدموية وليس إلى أبعد من ذلك . ولكل

من الهرمونات ذات الإفراز الجاني paracrine والهرمونات ذات الإفراز الذاتي autocrine ميزة فطرية تمكنها من ذلك بجانب كونها قد تنتقل خلال دورة دموية بايية مغلقة وهوما ينطبق علي هرمونات الهيبوثالاماس الإفرازية hypothalamic releasing hormones والتي تنتج في الهيبوثالاماس وتنتقل إلى النخامية الغدية حيث توجد الخلايا المستهدفة لفعلها عن طريق الدورة البابية النخامية الهيبوثالامية hypothalamo portal circulation - وهو ما يوضحه الرسم التخطيطي التالي :



ثالثا : تقسيم الهرمونات حسب مصادر تكوينها وإفرازها :

وهناك طريقة أخرى لتقسيم الهرمونات مبنية علي أساس مصدر تكوينها وإفرازها فتقسم الهرمونات إلي : هرمونات الهيوثالاماس - هرمونات النخامية الغدية - هرمونات النخامية العصبية - هرمونات الدرقية - هرمونات الجاردرقية - هرمونات قشرة الأدرينال - هرمونان نخاع الأدرينال - هرمونات الخصية - هرمونات المبيض - هرمونات الجسم الأصفر - هرمونات المشيمة - هرمونات القناة المعدية المعوية - هرمونات الكلية - هرمونات التيموسية - هرمونات الغدة الصنوبرية ... الخ .

وتتميز الهرمونات بصفة عامة بانخفاض أوزانها الجزيئية وبذا يمكن مرورها بسهولة خلال أغشية الخلايا المفرزة لها إلي الدم أو من الدم إلي الخلايا التي تؤثر عليها .

ولقد أمكن تحضير الكثير من الهرمونات صناعيا علي هيئة مواد كيميائية لها نفس التأثير الفسيولوجي للهرمونات الطبيعية . كما أمكن تخوير بعض المركبات لتغيير مفعولها الفسيولوجي من ناحية مدة التأثير أو تعديل هذا التأثير إلي ناحية معينة . والأمثلة علي ذلك كثيرة نذكر منها علي سبيل المثال الأدرينالين والنورأدرينالين والثيروكسين وهرمونات الجنس . وبذا أصبح ثمنها زهيدا نسبيا مما ساعد علي تعميم إستعمالها في الطب العلاجي البشري أو البيطري وبذا ظهرت آثار ذلك من الناحية العلاجية والإنتاجية .

وليست درجة إفراز الهرمونات ثابتة . فيفرز بعضها بصفة مستمرة مع زيادة إفرازها تحت ظروف خاصة مثل هرمونات الدرقية وقشرة فوق الكلية بينما يكون إفراز البعض الآخر دوريا كالهرمونات المنبهة للغدد الجنسية وهرمونات الخصية في الذكر والمبيض في الأنثي . كما أن منها ما يفرز عند الحاجة اليها فقط مثل هرمونات نخاع غدة فوق الكلية وهرمونات جزر لانجرهانز في البنكرياس .

ولا تتراكم أو تخزن الهرمونات في الجسم لأنها سريعة التحلل والتلف والإخراج فلا يستمر عملها بعد إنقضاء الحاجة التي أدت إلى إفرازها . وعليه فإذا أخفقت أي غدة في أداء عملها باستمرار أو إختفض أو إنعدم إفرازها لهرموناتها وأريد تعويض النقص الحادث وحب إعطاء هرمون أو هرمونات هذه الغدة بجرعات صغيرة وعلي فترات متباعدة حتي نصل إلى علاج مستمر . ولعل أبرز الأمثلة علي ذلك ما يستدعيه فشل البنكرياس في إفراز هرمون الإنسولين من ضرورة حقن المريض يوميا بهذا الهرمون تعويضا له عن هذا النقص .

العوامل المؤثرة علي فعل الهرمون :

يتوقف تأثير أي هرمون علي عوامل عدة نذكر منها ما يلي :

- (١) كمية الهرمون المفرز من الغدة حيث يزداد التأثير البيولوجي للهرمون بزيادة كمية المفرز منه والعكس صحيح .
- (٢) وجود بعض الهرمونات الأخرى المتعارضة أو المتعاونة معه . فلا تستطيع الغدة الدرقية أن تفرز الثيروكسين في غياب هرمون الـ Thyrotrophic وهو هرمون النخامية المنبه لإفرازه وعموما يجب التنويه إلي أنه ليس لأي هرمون المقدرة علي تنبيه أو تثبيط الغدة التي تفرزه
- (٣) وجود كميات كافية من مواد معينة مثل الفيتامينات أو بعض العناصر الأخرى . فهرمون الدرقية مثلا لا يتكون في غياب عنصر اليود كما يلزم فيتامين (C) لعمل قشرة غسدة فوق الكلوية وفيتامين (E) لعمل الغدد التناسلية وفيتامين (B) لعمل الدرقية والجاردرقية
- (٤) وجود أو عدم وجود مضادات الهرمونات مثل الثيوريا والثيوراسيل المضادة للثيروكسين.
- (٥) وجود النسيج أو العضو الذي يؤثر عليه الهرمون . فليس للهرمونات المنبهة للغدد الجنسية مثلا أي تأثير إذا حقنت في حيوانات مخصية أو منزوع مبايضها .

أهم الطرق المتبعة لدراسة التأثيرات البيولوجية للهرمونات :

- إن للأبحاث في مجال الهرمونات آفاق كثيرة ومتشعبة الطرق والأساليب إذ تتبع طرق كثيرة ومتعددة لدراسة التأثيرات البيولوجية لمختلف الهرمونات نذكر من أهمها ما يلي :
- (١) إزالة أو إستئصال العضو أو الغدة التي تقوم بإفراز الهرمون المراد دراسة تأثيراته البيولوجية ثم دراسة الآثار المترتبة علي هذا الإستئصال . إلا أنه قد يصادف إستعمال هذه الطريقة بعض الصعوبات مثل نفوق الحيوان فور إستئصال هذه الغدة كما يحدث عند إستئصال الغدة الجاردرقية أو قشرة غدة فوق الكلية . أو أن يكون النفوق مسبقا بأعراض شديدة ويحدث بعد فترة قصيرة من إستئصال الغدة كما يحدث عند إستئصال البنكرياس . إلا أنه - من جهة أخرى - لا يصاحب إستئصال بعض الغدد نفوق الحيوان كما يحدث عند إستئصال الدرقية أو الغدد الجنسية ففي مثل هذه الحالات تفيد هذه الطريقة من الدراسة.
 - (٢) دراسة تأثير حقن الهرمون بكميات كبيرة في أي من الإنسان أو الحيوان .
 - (٣) غرس غدة معينة أو جزء منها أو حقن مستخلصها في حيوان إستوصلت منه هذه الغدة بعد دراسة تأثيرات إستئصال الغدة ثم دراسة تأثيرات الحقن أو الزرع للتأكد من تأثيرات إفرازات الغدة تحت الدراسة .
 - (٤) دراسة الأعراض المختلفة للهرمونات إذا زادت أو قلت نسبتها عما يلزم الجسم في الأحوال العادية. ثم إقتراح طرق علاج تلك الأعراض . ويمكن علاج أعراض زيادة إفراز هرمون ما بإستئصال جزء من الغدة المفرزة له كما يحدث في حالة زيادة نشاط الغدة الدرقية. كما يمكن علاج أعراض نقص إفراز هرمون آخر بتزويد المريض بالجرعات اللازمة من هذا الهرمون . ولقد أدى التقدم العلمي الحديث في الأساليب الجراحية والكيمياء التحليلية إلى نتائج عظيمة في هذا المجال .

٥) تحضير الهرمونات من مستخلصات الغدد الحيوانية وتنقيتها ومعرفة تركيبها وطبيعتها الكيميائية ثم دراسة التأثيرات الحيوية لتلك الهرمونات علي كل من الحيوانات الطبيعية أو المستأصل غددها .

٦) وقد بدأ الاهتمام بتقدير الهرمونات في الدم والبول وأعضاء الجسم المختلفة بيولوجيا إلا أن الاتجاه الحديث يهدف إلى إستبدال هذه الطرق بالطرق الكيميائية أو طرق تقديرات المناعة الإشعاعية (RIA) لدقتها وسهولة وسرعة إجرائها . إلا أنه لا تزال هناك طرق بيولوجية - بالنسبة لبعض الهرمونات البروتينية - أقوى وأدق في الوقت الحاضر من الطرق الكيميائية . ولتقدير الهرمونات تطبيقات عملية هامة في تشخيص الأمراض وعلاجها . فيساعد تقدير الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية Gonadotrophic hormones في البول مثلا علي تشخيص حدوث الحمل .

٧) دراسة العوامل المختلفة التي تؤثر علي عمل الغدد الصماء وعلاقة هذه الغدد بغيرها من الغدد الأخرى .

الغدة النخامية

The hypophysis or The Pituitary gland

تعتبر الغدة النخامية أهم الغدد الصماء في الجسم . حيث تقوم بتنظيم عمل الغدد الأخرى لما لها من مقدرة علي إفراز الهرمونات المتخصصة في تنظيم نشاط كل غدة من الغدد الصماء الأخرى . ولذا تعرف الغدة النخامية في المراجع العلمية بأنها (سيدة الغدد master gland) أو المايسترو.

الموقع :

تقع الغدة النخامية داخل المرج التركي أو الحفرة النخامية (Sella turcica) في العظم الإسفيني (Sphenoid bone) وتتصل بقاع البطين الثالث للمخ (Third ventricle) عن طريق ساق (stalk) .

الشكل الظاهري (المورفولوجي):

الغدة النخامية صغيرة الحجم جدا تزن ٠.٣ ر جم في الذخاج و ١ ر جم في الأغنام و ١.٥ ر جم في الماشية . وتنقسم الغدة إلي جزئين رئيسيين حسب المنشأ والوظيفة هما :

(١) النخامية الغدية Adenohypophysis وتنشأ من الإكتودرم الفمي. وتنقسم إلي ثلاثة أجزاء مميزة:

(١) النخامية القاعدية Pars distalis .

(٢) النخامية الوسطى Pars intermedia .

(٣) النخامية الأنوبية Pars tuberalis .

(٢) النخامية العصبية Neurohypophysis وتنشأ من الإكتودرم العصبي Neural ectoderm

من قاع سرير المخ أو الدماغ المتوسط Diencephalon ويمكن تقسيمها إلي قسمين رئيسيين هما

(١) القمع Infundibulum الذي يمكن تقسيمه إلي :

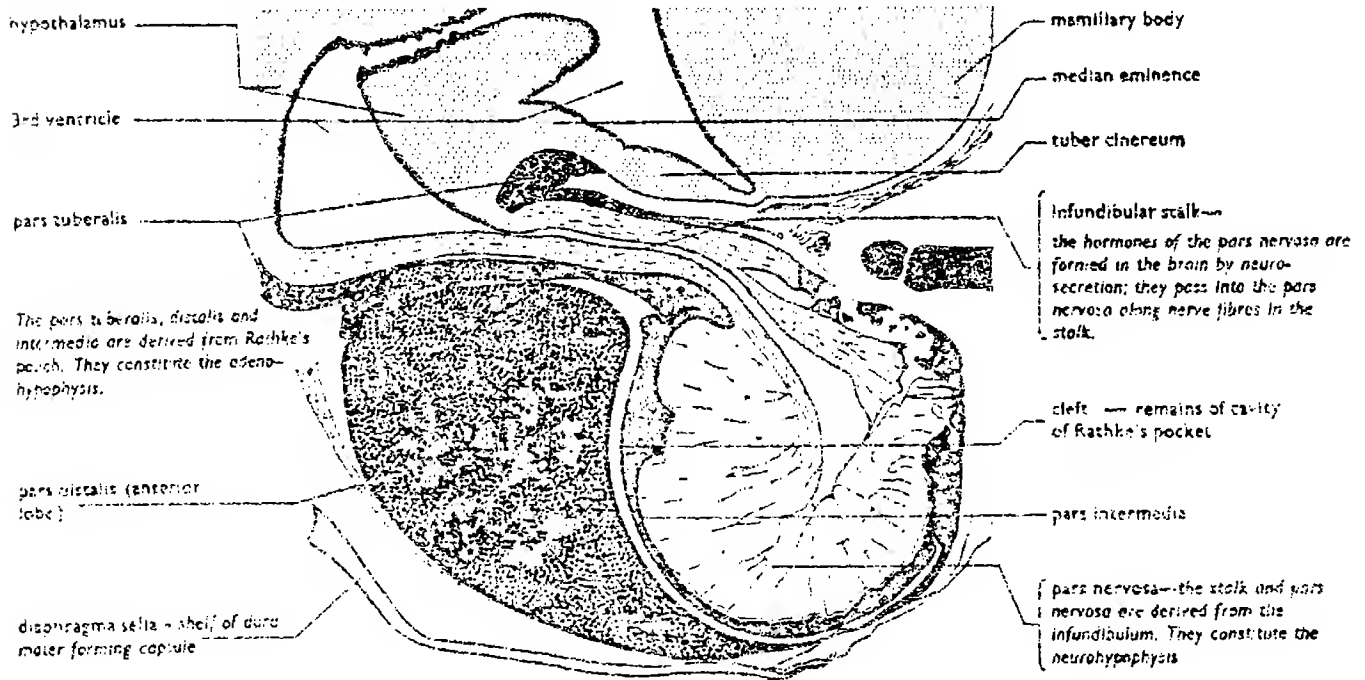
(أ) ساق القمع Infundibular stalk .

(ب) التوء المتوسط Median eminence .

(٢) الجزء العصبي Pars nervosa

وتكون النخامية القاعدية Pars distalis ما يسمى بالفص الأمامي للغدة Anterior lobe بينما تكون النخامية الوسطى Pars intermedia مع الجزء العصبي Pars nervosa من الجزء العصبي Pars nervosa من النخامية العصبية Neurohypophysis ما يسمى بالفص الخلفي للغدة Posterior lobe كما قد يسمى كل من ساق القمع infundibular stalk والنتوء المتوسط Median eminence ساق النخامية Hypophyseal stalk .

والرسم التخطيطي التالي يوضح الشكل الظاهري للغدة النخامية في القطعة :



التركيب الخلوي (الهستولوجي) :

سنتناول فيما يلي المكونات الخلوية لكل جزء من أجزاء الغدة النخامية السابق الإشارة إليه

أولا : النخامية القاعدية Pars distalis :

وتعتبر من أكبر أجزاء الغدة النخامية حجما . وتتكون من أحبال من الخلايا الطلائية المدعمة بألياف شبكية Reticular fibres وتظهر الجيوب الغدية Sinusoids بين أحبال الخلايا الطلائية . وتنقسم هذه الخلايا الطلائية إلى نوعين من الخلايا المميزة هي :

(١) خلايا خالية غير قابلة للصبغ Empty looking chromophobes .

(٢) خلايا محبة قابلة للصبغ Granule containing chromophobes .

وهي التي تحتوي علي حبيبات قابلة للصبغ بأي من الصبغات المستعملة . ويمكن تقسيمها إلى مجموعتين تختلف الواحدة منها عن الأخرى في مدى قابليتها للصبغ بنوع معين من الصبغات :

(أ) خلايا حامضية الصبغ (Acidophilic cells) وهي التي تحتوي علي حبيبات تقبل الصبغ بالصبغات الحامضية مثل صبغة الـ Orange (G) . وتنقسم هذه الخلايا إلى نوعين هما :

(١) خلايا Somatotroph المفرزة لهرمون النمو (GH or STH) ويتراوح قطر الحبيبات الإفرازية ٣٠٠ : ٣٥٠ ميكرون وهي خلايا مثالية Typical cell .

(٢) خلايا Mammothroph المفرزة لهرمون البرولاكتين (PRL) ويتراوح قطر الحبيبات

الإفرازية ٦٠٠ : ٩٠٠ ميكرون . وهي عبارة عن خلايا كبيرة مستديرة تختلف في الشكل . تحتوي علي حبيبات إفرازية يعضاوية الشكل . ويزيد عدد تلك الخلايا أثناء الحمل وإدرار اللبن وتظهر الليزوسومات أكثر وضوحا عند إيقاف إفراز تلك الخلايا .

(ب) خلايا قاعدية الصبغ (Basophilic cells) وهي التي تحتوي علي حبيبات قابلة للصبغ بالصبغات القاعدية وذلك لإحتوائها علي الجليكوبروتينات كما يمكن صبغها بصبغة الأنيلين الأزرق Aniline blue والصبغات الأخرى . ويمكن تمييزها إلى خمسة أنواع من الخلايا :

(١) خلايا Folliculotroph المفرزة لهرمون ال (FSH) وهي خلايا ذات جسم كبير مستدير . يحتوي علي شبكة إندوبلازمية خشنة . وربما تلعب أجسام جولجي فيها دور في تخليق الشق الكربوهيدراتي في هرمون ال (FSH) . وتبلغ قطر حبيبات الإفراز فيها حوالي ٢٠٠ ملليمكرون .

(٢) خلايا Leuteotroph المفرزة لهرمون ال (LH) وتحتوي علي حبيبات إفرازية أكبر قليلا من حبيبات الإفراز في خلايا Gonadotroph حيث تبلغ ٢٥٠ ملليمكرون .

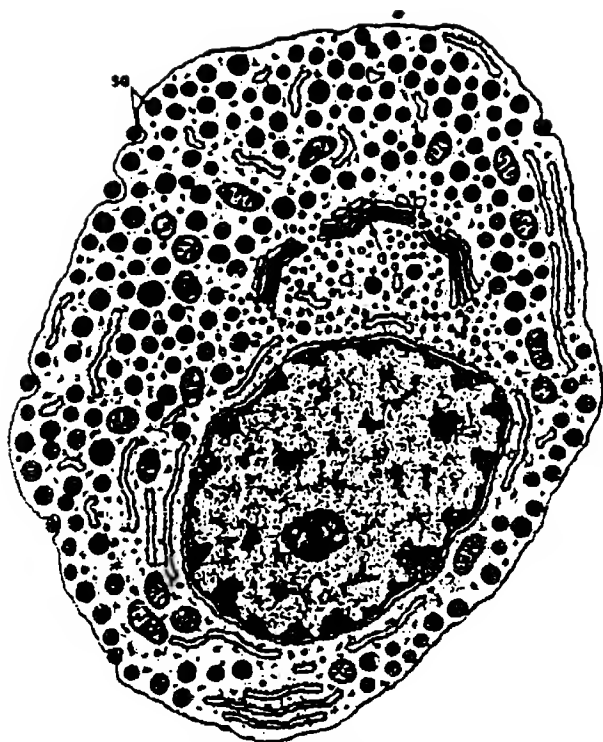
(٣) خلايا Thyrotroph المفرزة لهرمون ال (TSH) وهي أصغر الخلايا حجما . غير منتظمة في الشكل مفلطحة النواة وتحتوي علي حبيبات إفرازية أصغر يتراوح أقطارها بين ١٢٠ : ١٥٠ ملليمكرون .

(٤) خلايا Corticotroph المفرزة لهرمون ال (ACTH) وهي خلايا كبيرة الحجم ذات شكل غير منتظم وترتبط الحبيبات الإفرازية بأجسام جولجي . ويعتقد تكوين الجاسترين (Gastrin) في تلك الخلايا وتبلغ قطر الحبيبات الإفرازية حوالي ٢٠٠ ملليمكرون .

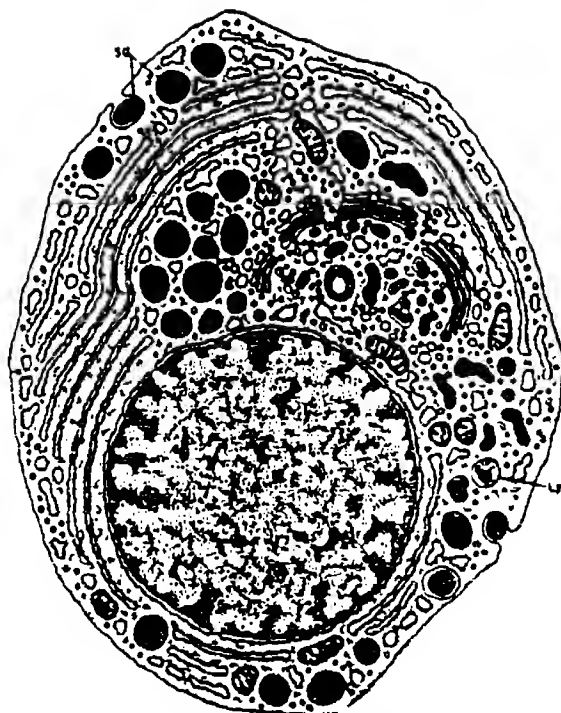
(٥) خلايا Melanocyte - stimulating hormone cell المفرزة لهرمون ال (MSH) وهي عبارة عن خلايا في طبقات قليلة تقع ما بين النخامية القاعدية والنخامية العصبية وتشابهة تلك الخلايا مع خلايا ال Corticotroph مما يدعو إلي الاعتقاد بأن لخلايا ال Corticotroph القدرة علي إفراز هرمون ال (MSH) .

وفيما يلي نورد رسومات تبين تركيب والشكل العام لمختلف خلايا النخامية القاعدية

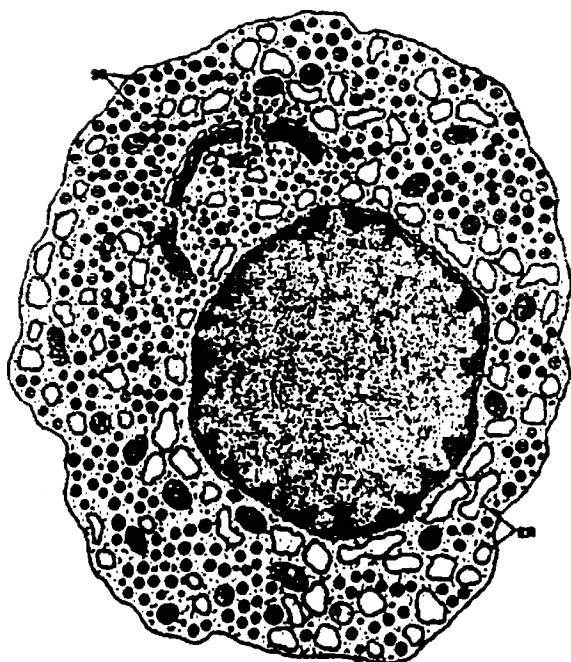
السبعة السابق ذكرها :



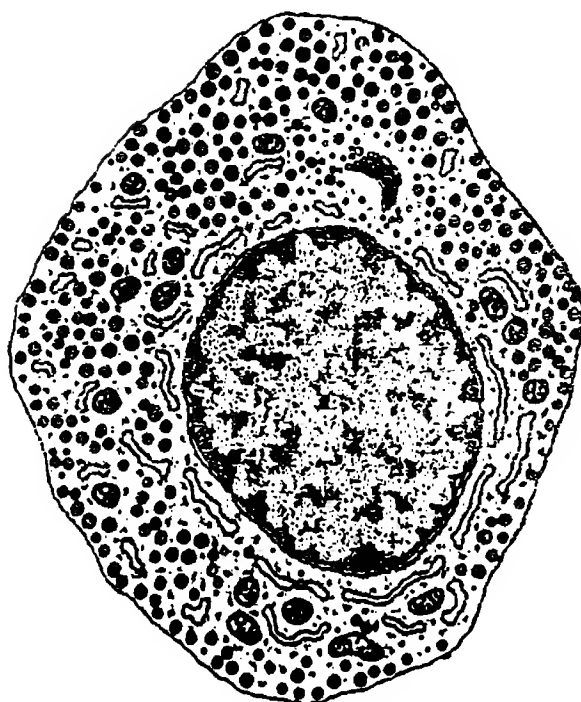
Somatotroph



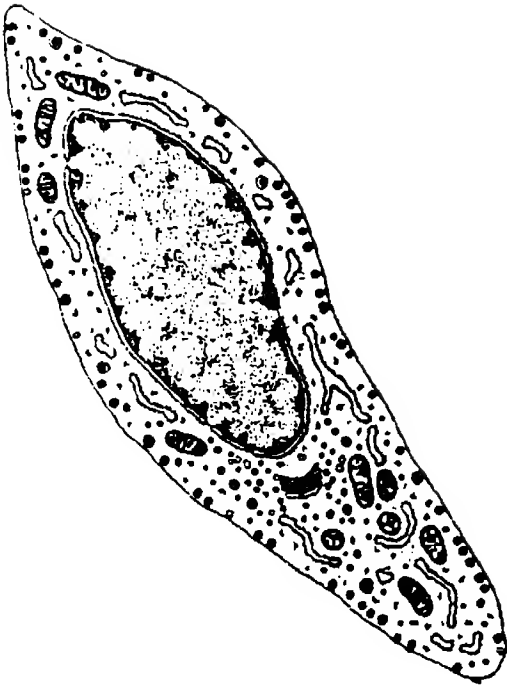
Mammotroph



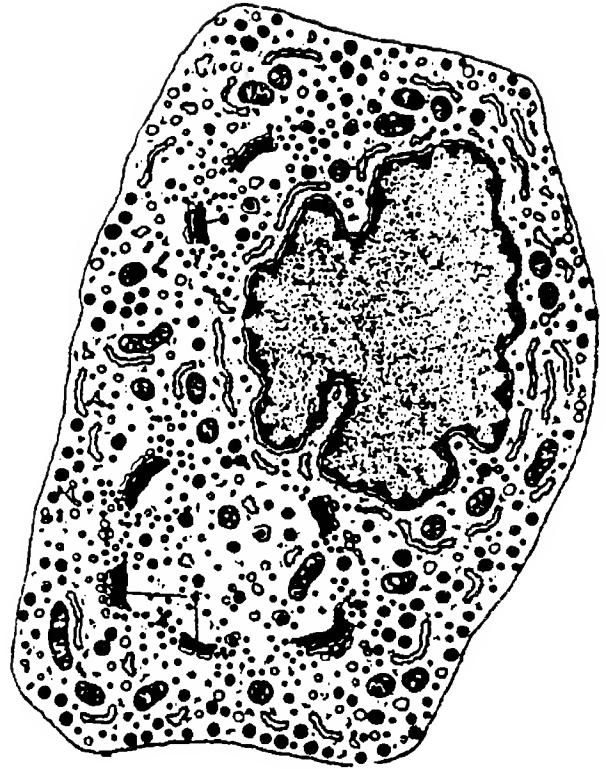
Folliculotroph



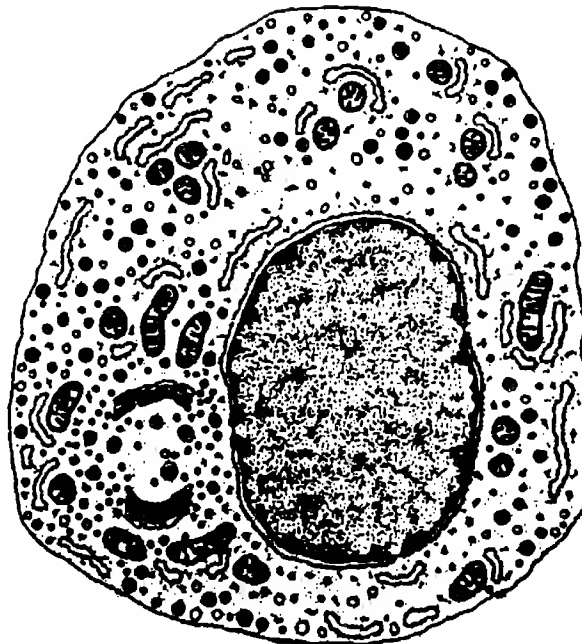
Leuteotroph



Thyrotroph



Corticotroph



Melanotroph

ثانيا : النخامية المتوسطة Pars intermedia :

تقع النخامية المتوسطة بين الجزء العصبي Pars nervosa والنخامية القاعدية Pars distalis وتكون جزءا صغيرا نسبيا من الغدة النخامية كما أنها ضعيفة التمييز وأقل في الإمداد الدموي من النخامية القاعدية . وخلاياها راتقة خالية من الحبيبات . إلا أنها قد تحتوي علي حبيبات رقيقة قاعدية الصبغ . ولقد ثبت أن خلايا النخامية المتوسطة تقوم بتكوين وإفراز الهرمون المنبه لتكوين صبغة الميلانين (MSH) Melanocyte stimulating hormone .

ثالثا : النخامية الأنبوية Pars tuberalis :

يتميز هذا الجزء بغناه بالإمداد الدموي ويرجع ذلك الي كونه يحمل الدم الوريدي البابي للغدة النخامية من التواء المتوسط إلى النخامية المتوسطة . ويتكون من خلايا غير محبة قد تحاط - في بعض الأحيان - بفراغات غير منتظمة تحتوي علي مواد غروية . ولم يعرف حتي الآن دور هذا الجزء في الإفراز الهرموني .

رابعا : النخامية العصبية Neurohypophysis :

إن المكونات الأساسية للنخامية العصبية هي مجموعة من محاور الخلايا العصبية الغدية التي تقع أجسامها في أنوية معينة من الهيبوثالاماس Hypothalamus . وتمر هذه المحاور إلى أسفل خلايا ساق القمع لتنتهي في الجزء العصبي من النخامية العصبية Pars nervosa حيث تظهر مواد حبيبية عصبية إفرازية Granular neurosecretory materials في كل من الخلايا العصبية ومحاورها وهي قابلة للصبغ بصبغات خاصة . وتحمل هذه المواد هرمونين مميزين يعرف أحدهما بالهرمون المانع لإدرار البول Antidiuretic hormone (ADH) بينما يسمى الهرمون الآخر بالأوكسيتوسين Oxytocin hormone وعليه ساد الاعتقاد علي تجمع هذين الهرمونين في الجزء العصبي من النخامية العصبية بعد تكونهما في الخلايا العصبية الإفرازية الواقعة في النواة الفوق بصرية Supra optic nuclei والنواة الجاربطية أو الدرقية Paraventricular nuclei للهيبوثالاماس .

التطور الجنيني للغدة النخامية The embryonic development of pituitary:

تنشأ الغدة النخامية أثناء التطور الجنيني من منشئين هما :

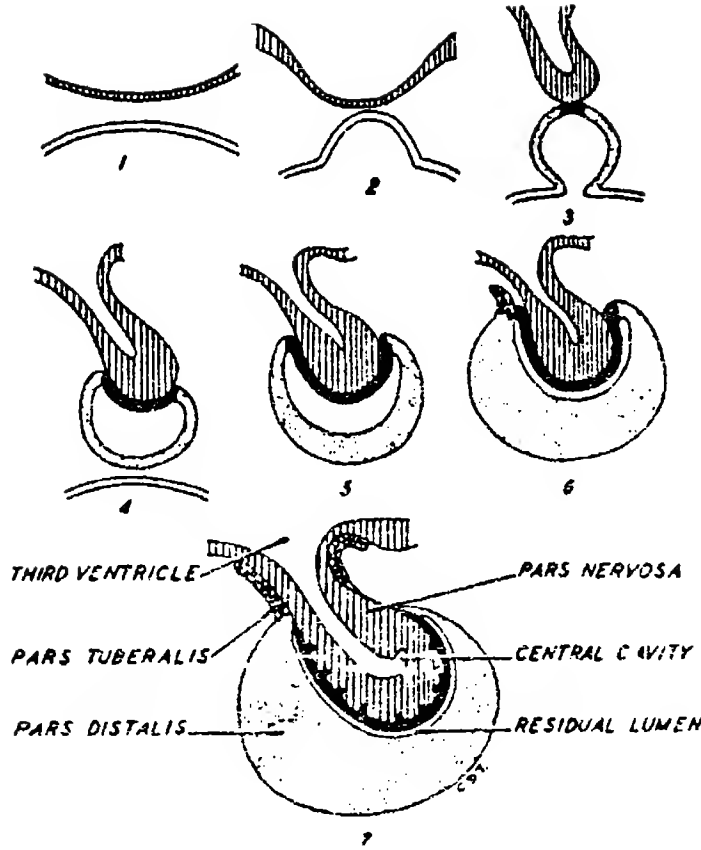
(١) الإكتودرم الفمي Oral or Buccal ectoderm ويكون كل من النخامية القاعدية والنخامية المتوسطة والنخامية الأنبوية (الفص الأمامي للغدة).

(٢) الإكتودرم العصبي Neural ectoderm ويكون القمع والجزء العصبي Pars nervosa (الفص الخلفي للغدة) .

وينمو الفص الأمامي من النسيج الإكتودرمي المبطن لسقف الفم الأولي ويبدأ النمو علي شكل جيب صغير يسمى جيب راسك Pouch of Rathke الذي ينمو إلي أعلي في إتجاه المخ الأمامي مكونا عنق إسطواني الشكل يستطيل ثم يضمحل بعد ذلك . يزداد الجدار الأمامي لجيب راسك بدرجة كبيرة في حين يصبح الجدار الخلفي رقيقا نسبيا . أما تجويف الجيب فيصبح علي شكل شق ضيق في الغدة بعد ذلك حيث يكون الشق المتبقي Residual cleft ويكون الجدار الأمامي لجيب راسك الجزء القاعدي للغدة النخامية Pars distalis بينما يكون الجدار الخلفي الجزء المتوسط Pars intermedia أما الجزء الأمامي فيستطيل مكونا الجزء الأنبوبي Pars tuberalis .

وتتكون النخامية العصبية نتيجة نمو الإكتودرم العصبي كما سبق ذكره وذلك علي هيئة تنوء إسطواني ينشأ من قاع البطين الثالث للمخ الذي ينمو لأسفل حتي يتصل بجيب راسك ويستمر إتصاله بالمخ عن طريق عنق طويل ضيق مرتبط بالمخ الأمامي أو بأرضية البطين الثالث مكونا القمع أو البوق Infundibulum . ويتحول قاع هذا التنوء أو الكيس الأنبوبي إلي كتلة من الخلايا مكونة الجزء العصبي Pars nervosa الذي يقرب من النخامية المتوسطة Pars intermedia مكونا النخامية العصبية Neurohypophysis والذي يسمى أحيانا بالفص الخلفي للغدة النخامية Posterior lobe .

ويمكن تصوير التطور الجنيني للغدة النخامية بالرسم التخطيطي التالي :



الإمداد الدموي للغدة النخامية The blood supply of the pituitary :

يتم الإمداد الدموي الشرياني للغدة النخامية عن طريق شرياني نخامين :

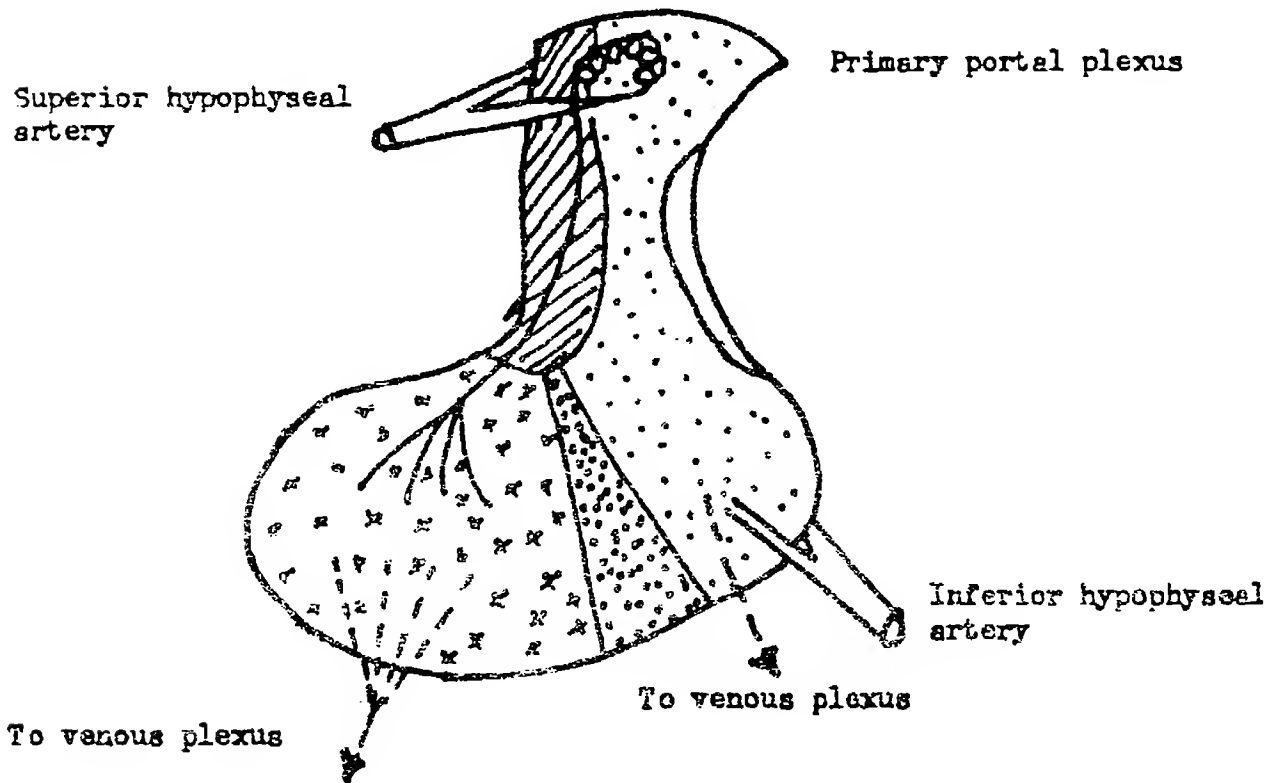
- (١) الشريان النخامي العلوي أو الأمامي (SHA) Superior hypophyseal artery .

وهو فرع من فروع الشريان السباتي الداخلي Internal carotid artery يقوم بتغذية الفص الأمامي للغدة. حيث يتفرع إلى شرايين عديدة أصغر فأصغر يغذي بعضها النخامية القاعدية بالدم مباشرة بينما يمر البعض الآخر بالنخامية الأنبوبية مكونا الضفيرة الدموية البابية الأولية Primary portal plexus حيث يمر الدم عن طريق الدورة الدموية البابية النخامية الهيونثالامية Hypothalamo - hypophyseal portal circulation (HHPC) إلى الضفيرة الوريدية .

- (٢) الشريان النخامي السفلي أو الخلفي (IHA) Inferior hypophyseal artery .

ينشأ من الشريان السباتي الداخلي أيضا . ويغذي الجزء العصبي .

ويخرج الدم الوريدي من الهيپوثالاماس ليدخل إلى النخامية عن طريق الجهاز البابي النخامي الذي يتصل بالدورة الوريدية عن طريق الأوردة النخامية الأمامية Anterior hypophyseal veins والتي تتصل بالفص الأمامي للغدة النخامية كما تتصل بالأوردة النخامية الخلفية Posterior hypophyseal veins التي تتصل بالجزء العصبي للغدة . ثم تتجمع كل هذه الأوردة بعد ذلك في وريد واحد مشترك أو مجمع Collecting vein . ويمكن توضيح ذلك بالرسم التالي :



الإمداد العصبي للغدة النخامية The nerve supply of the pituitary :

(١) النخامية الغدية : تدفق التنبيهات العصبية (عوامل الإفراز من الهيبوثالاماس) إلى النخامية الغدية عن طريق الدم حيث لا يوجد أي نوع من الأعصاب المغذية لها . أما الجزء الأنبوبي فيغذيه الأعصاب السمبثاوية من الضفيرة السباتية Caroted plexus

(٢) النخامية العصبية : يتم الإمداد العصبي للنخامية العصبية عن طريق المحاور العصبية والتي تكون الياف عصبية غير مغمدة تخرج من نواتي الهيبوثالاماس الفوق بصرية Supra optic والجاربطنية Paraventricular لتمر خلال عنق الغدة مكونة قناتين الأولى تصل بين النواه الفوق بصرية في الهيبوثالاماس والنخامية العصبية وتسمى Supraoptic hypophyseal tract بينما تصل الثانية ما بين النواة الجاربطنية في الهيبوثالاماس والنخامية العصبية Paraventricular - hypophyseal tract . وتعمل هذه القنوات كأنابيب موصلة هرموني الفازوبرسين والأوكسيتوزين حيث تنقلهما من أماكن تكوينهما في الهيبوثالاماس لأماكن تخزينهما في النخامية العصبية . لحين إفرازهما من النخامية العصبية وفق تنبيهات خاصة بذلك سيأتي ذكرها في حينه .

التركيب الكيميائي والتأثيرات البيولوجية

لهرمونات النخامية الغدية

يوضح البيانات في الجدول التالي أهم الصفات التركيبية لمختلف هرمونات النخامية الغدية .
ولقد عمدنا في ترتيب معلومات ذلك الجدول إلى الإهتمام ببيان الهرمونات المرتبطة معا تركيبيا Structurally related لما لذلك من أهمية خاصة في معرفة أسباب التداخل بين تأثيراتهما البيولوجية كما بينا فترة نصف العمر في الدم بالدقيقة ($t_{1/2}$ in blood in min) والوزن الجزيئي (Molecular weight) وعدد الاحماض الامينية الداخلة في تركيب كل هرمون من تلك الهرمونات .
بالإضافة الى ذلك فلقد ضمنا الجدول ملاحظات على التركيب الكيميائي Comments on structure ونود هنا أن نشير إلى أن الوحدات التي يرمز اليها بالرمز (الفا α) تكون أما متشابهة أو متطابقة تركيبيا ويمكن إستبدالها معليا بين هرمونات LH , FSH , TSH وتختص بمساعدة الهرمون علي النفاذ من خلال غشاء الخلية وتنبه إنزيم الـ Adenylate cyclase بينما تحدد الوحدة (بيتا β) النشاط الهرموني المميز . كما أنها تعتبر المحدد المناعي للهرمون Immunological determinate ويقع عليها العبء في التعرف علي المستقبل المتخصص علي الخلايا المتأثرة به .

Hormone		$t_{1/2}$ in blood (min)	Molecular weight (K = 1000)	Comments on structure	
GH	Structurally related	30	21.5K (191 amino acids in human)	Single chain: 2 S-S bonds	
PRL		—	23K (199 amino acids in ovine)	Single chain: 3 S-S bonds	
TSH	Structurally related	30	28.3K (211 amino acids in human)	Glycoprotein: 16% carbohydrate, 2 subunits (α - β) ^a	
FSH		240	34K (210 amino acids in human)	16% carbohydrate, 2 subunits (α - β) ^a ; contains S-S bonds	
GTH					
LH	Structurally related	30	28.5K (204 amino acids in human)	15.5% carbohydrate, 2 subunits (α - β) ^a , contains S-S bonds	
ACTH		13	4.5K (39 amino acids in human)	Open chain: homology with β -LPH and MSH	
MSH		—	— (13 amino acids in human)	Linear change: heptapeptide common to α - and β -MSH.	
		—	3K (22 amino acids in human)	ACTH, β -LPH, and γ -LPH	
		—	9.5K (91 amino acids in human)	Open chain: β -LPH is precursor of β -endorphin, enkephalins (ACTH + β -LPH encoded by same mRNA)	
β -LPH		—			

وفيما يلي نورد أهم الخصائص التركيبية والتأثيرات البيولوجية لهرمونات النخامية الغدية :

١ - هرمون النمو :

Growth Hormone (GH) , Somatotropin ,

Somatic Atimulating Hormone (STH):

يلعب الوزن الجزيئي لهرمون النمو في الإنسان ٢١٥٠٠ حيث يحتوي على ١٩١ حمضا أمينيا .
وتبلغ فترة نصف العمر له في الدم ٣٠ دقيقة . ويتشابه هرمون النمو - إلى حد كبير - مع هرمون
البرولاكتين Prolactin . وتترتب الأحماض الأمينية الداخلة في تركيب هرمون النمو في سلسلة
مفردة تحتوي على رابطتين كبريتيتين (S-S) 2 كما يتبين من الشكل التالي :

Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala
His Arg Leu His Gln Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala
Tyr Ile Pro Lys Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser
Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln
Gln Lys Ser Asn Leu Gln Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser
Trp Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu Val
Tyr Gly Ala Ser Asn Ser Asp Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu
Gly Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly
Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp
Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Arg Lys Asp Met
Asp Lys Val Glu Thr Phe Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly
Ser Cys Gly Phe

ويمكن تصوير تتابع الأحماض الامينية في جزئ هرمون النمو في الانسان وكذا تتابع النيوكليوتيدات في ال mRNA المتكون من ال DNA فيما يلي : (نقلا عن Goeddel وآخرون عام ١٩٧٩ - مجلة Nature الصادرة في لندن صفحة ٢٨١ وصفحات ٥٤٤ : ٥٤٨ Macmillan Journals Limited).

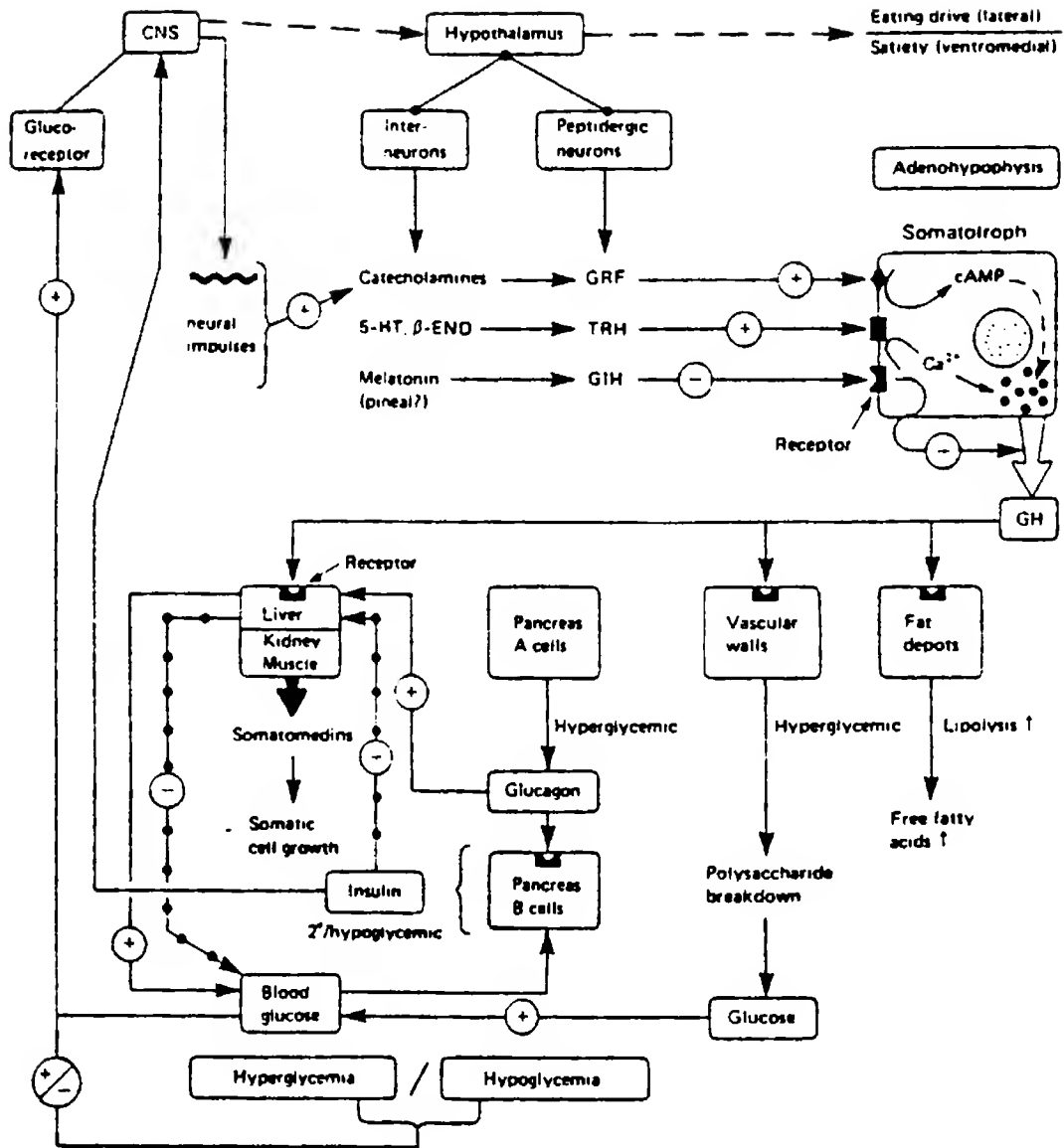
1	10	20
Met Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala Glu Arg Leu		
AATTCT ATG TTC CCA ACT ATA CCA CTA TCT CGT CTA TTC BAT AAC OCT ATG CTT CGT OCT CAT COT CTT		
30	40	
Glu Gln Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Glu Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys Glu Gln		
CAT CAG CTG GCC UUU GAC ACC UAC CAG GAG UUU GAA GAA GCC UAU AUC CCA AAG GAA CAG		
50	60	
Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile Pro Thr		
AAG GAU UCA UUC CUG CAG AAC CCC CAG ACC UCC CUC UGU UUC UCA GAG UCU AUU CGG ACA		
70	80	
Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys Ser Asn Leu Gln Leu Leu Arg Ile Ser Leu		
CCC UCC AAC AGG GAG GAA ACA CAA CAG AAA UCC AAC CUA GAG CUG CUC CGC AUC UCC CUG		
90	100	
Leu Leu Ile Gln Ser Trp Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser		
CUG CUC AUC CAG UCG UUG CUG GAG CCC GUG CAG UUC CUC AGG AGU GUC UUC GCC AAC AGC		
110	120	
Leu Val Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu Gln Gly		
CUA GUG UAC GGC GCG UCU GAC AGC AAC GUC UAU GAC CUC CUA AAG GAC CUA GAG GAA GGC		
130	140	
Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly Glu Ile Phe Lys		
AUC CAA AGC CUG AUG GGG AGG CUG GAA GAU GGC AGC CCC CGG ACU GCG CAG AUC UUC AAG		
150	160	
Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr		
CAG ACC UAC AGC AAG UUC GAC ACA AAC UCA CAC AAC GAU GAC GCA CUA CUC AAG AAC UAC		
170	180	
Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Arg Lys Asp Met Asp Lys Val Glu Thr Phe Leu Arg Ile Val		
GGG CUG CUC UAC UGC UUC ACG AAG GAC AUG GAC AAG GUC GAG ACA UUC CUG CGC AUC GUG		
190		
Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe Stop		
CAG UGC CGC UCU GUG GAG GGC AGC UGU GGC UUC UAG CUGCCGGGUGGCAUCCCUUGAGCCCUCC		
CAGUGCCUCUCCUGGCC		

تتابع الاحماض الامينية ونيوكليوتيدات ال mRNA هرمون النمو الآدمي

ولقد تم العثور علي صور عديدة متحورة إنزيميا من هرمون النمو . ومن أبرزها الصورة من الهرمون ذات الوزن الجزيئي ٢٠٠٠٠ والتي تقل عن الصورة الحقيقية للهرمون بمقدار ١٠٠٠ : ٢٠٠٠ وزن جزيئي نتيجة لغياب الأحماض الأمينية الموجودة علي المواقع من ٣٢ الي ٤٦ . ولهذه الصورة المتحورة من الهرمون تأثير الهرمون الطبيعي من حيث نشاطه في تشجيع النمو إلا أنه ليس لها النشاط المشابه لهرمون الأنسولين والذي عادة ما يكون مصاحبا للهرمون الطبيعي . وتمثل هذه الصورة المتحورة من الهرمون حوالي ١٥٪ من كمية هرمون النمو الموجودة بالنخامية الغدية في الانسان .

هذا ولقد أمكن إنتاج هرمون النمو الحيواني في البكتيريا عن طريق إستخدام تكنولوجيا إعادة تكوين الحمض النووي DNA والمسماه Recombinate DNA Technology وترجع التأثيرات الهرمونية لهرمون النمو إلي الجزء من تتابع الأحماض الأمينية الموجودة علي ثلثه الأماميين عند النهاية الأمينية N-terminal أما الثلث الباقي الموجود عند النهاية الكربوكسيلية C-terminal فهو المستول عن ثبات أو حفظ تركيب الجزيء . أما في هرمون النمو البقري فيعطي الجزء من تتابع الأحماض الأمينية من ٩٦ : ١٣٣ تأثير ال Somatomedin في كونه ينبه الكبريتة Sulfation في العظم وتخليق ال DNA في الخلايا . ويمكن إنشقاق الجزء من الأحماض الأمينية من ١٧٧ حتي ١٩١ بواسطة إنزيمات الببتيداز Endopeptidases وقد يكون لهذا الجزء تأثيرات خاصة علي سطح الخلية في التجارب خارج الخلية (in vitro) حيث يثبط معدل إرتباط الأنسولين بمستقبلاته .

ويصور الشكل التالي الإطار العام للعوامل المؤثرة علي معدل إفراز هرمون النمو وتأثيراته .



تنظيم إفراز هرمون النمو وتأثيراته العامة

من هذا الرسم نري أنه - علي مستوي تأثيرات الهيوثالاماس - فإن للعديد من الخلايا العصبية الأمينية الإفراز Amenergic neurons القدرة علي إحداث تأثيرات علي معدل إفراز هرمون النمو . ونتبين في الرسم من الخلايا العصبية ما يأتي :

١ - الخلايا العصبية المفرزة للكاتيكولامين Catecholaminergic neurons والتي قد تنبه إفراز عامل إفراز هرمون النمو (GRH) من الهيوثالاماس .

٢ - الخلايا العصبية المفرزة للسيروتونين Seratnergic neurons مثلها في ذلك مثل الخلايا العصبية المفرزة للبيتا إندورفين β - endorphinergic neurons والتي تستطيع تنبيه إفراز هرمون إفراز الهرمون المنبه للدرقية (TRH) من نهاياتها العصبية .

٣ - الخلايا العصبية المفرزة للميلاتونين Melatnergic neurons وكذا الميلاتونين المفرز من الغدة الصنوبرية Pineal gland يمكنها من تنبيه إفراز عامل تثبيط إفراز هرمون النمو المعروف بإسم Somatostatin or (GIF) من الخلايا المنتجة له في الهيوثالاماس والمعروفة بإسم Somatostatinergic neurons حيث تعمل علي تثبيط إفراز هرمون النمو (GH) من الخلايا المنتجة له في النخامية الغدية Somatotrophs .

وترتبط كل هذه الخلايا العصبية الوسطية interneurons بالعديد من الظروف البيئية - والتي تنتقل تأثيراتها عبر الجهاز العصبي المركزي - مثل إنخفاض سكر الدم Hypoglycemia والنشاط العضلي والإجهاد الجراحي .

ويؤثر إفرازات الخلايا رقم (١) ، (٢) إيجابيا بينما تؤثر الخلايا رقم (٣) سلبيا علي معدل إفراز هرمون النمو من خلايا ال Somatotroph وينتقل هرمون النمو في الدورة الدموية بتركيز يصل إلي ٣ نانوجرام / مليلتر من الدم ومعدل يومي يصل الي ١ : ٤ ميلليجرام في الانسان .

ولهرمون النمو العديد من التأثيرات الهرمونية نوجزها فيما يلي :

- ١ - يتفاعل هرمون النمو مع مستقبلاته علي الخلايا الدهنية Fat depots حيث يعمل علي زيادة الأحماض الدهنية الحرة عن طريق زيادة معدل إنحلال الدهون Lipolysis وربما تشمل هذه العملية فسفرة إنزيم الليباز لثلاثي الجلسريدات Phosphorylation of triglyceride Lipase .
- ٢ - يتفاعل هرمون النمو مع مستقبلاته علي جدر الأوعية الدموية حيث تحلل عديدات التسكر Polysaccharide إلي جلوكوز يدخل الدورة الدموية .
- ٣ - وتشير نتائج الأبحاث إلي تفاعل هرمون النمو مع مستقبلاته علي جدر خلايا (A) في البنكرياس مسببا إفراز الجلوكاجون الذي يعمل علي زيادة جلوكوز الدم بتحويل الجليكوجين إلي جلوكوز . إلا أن هذا التأثير لا زال محل شك حتي الآن .
- ٤ - يتفاعل هرمون النمو مع مستقبلاته علي جدر خلايا الكبد والكلى والعضلات حيث يحدث إفراز السوماتوميدينات Somatomedins في الدورة الدموية . وهي مركبات نيتروجينية ذات أهمية كبيرة في عمليات النمو حيث تنبه نمو أنواع عديدة من الخلايا الجسمية .

هرمون النمو والسوماتوميدينات :

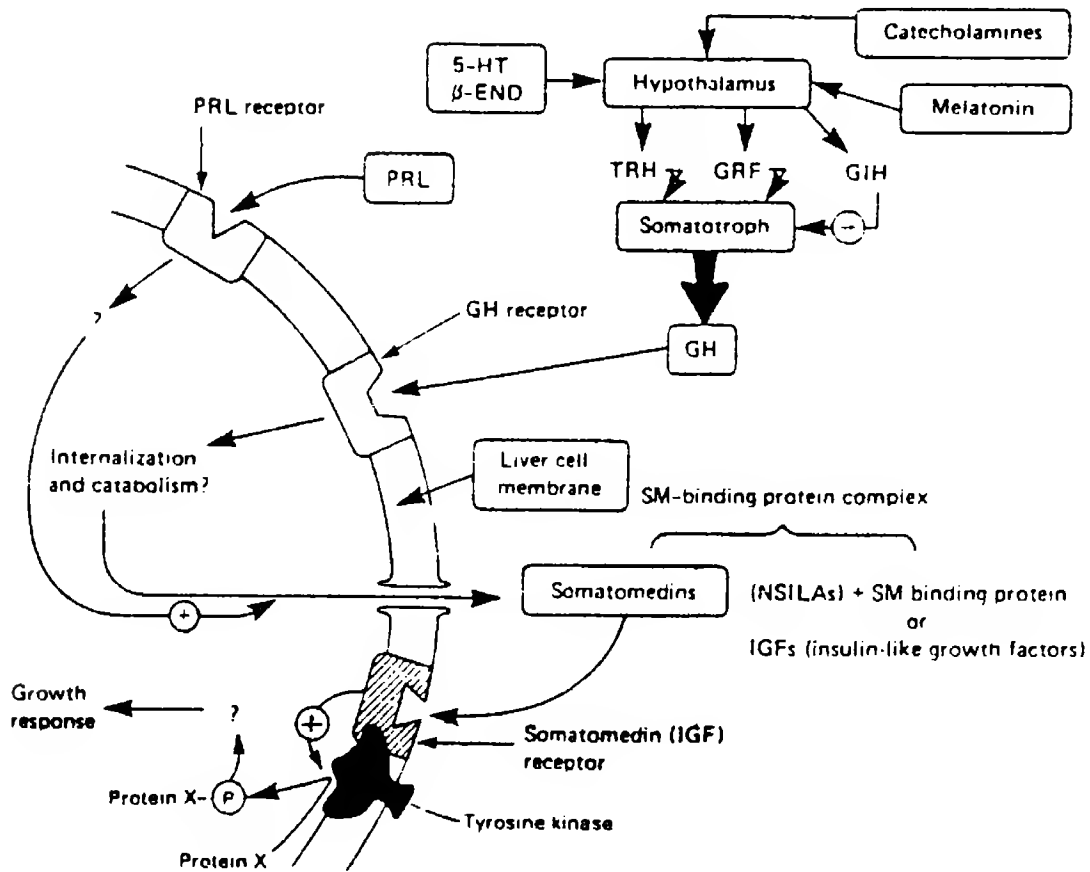
Growth Hoemone (GH) and Somatomedins (SM) :

يبدو أن للسوماتوميدينات تأثير هام كوسيط يساعد علي نمو الخلايا الجسمية . لذا سنطلق عليها بالعربية مصطلح " وسطاء النمو " ومفردها وسيط النمو . ويطلق علي السوماتوميدينات (SM) والمواد غير المكثفة ذات النشاط المشابه للإنسولين (NSILAs) Nonsuppressible Insulin - Like Activities عوامل النمو المشابهة للإنسولين (IGFs) Insulin - Like Growth Factors . وعليه فيكون :

$$SM + NSILAs = IGFs$$

ويرتبط هرمون النمو - بعد إفرازه من خلايا ال somatotroph في النخامية الغدية -

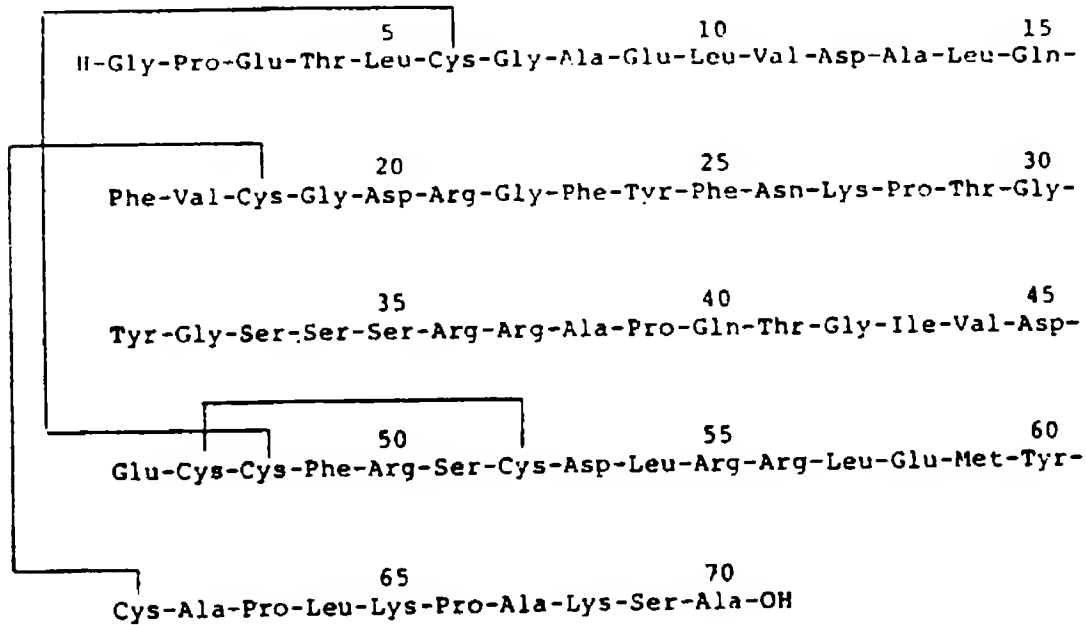
بمستقبله علي خلايا الكبد مسبيا إفراز السوماتوميديئات من هذه الخلايا . ويصور الشكل التوضيحي
التالي العوامل المفترضة المنظمة لإفراز ونشاط هرمون النمو :



وفي الانسان - أمكن إثبات تكون ثلاثة أنواع من السوماتوميديينات هي (A , B and C) ويشابه ال SM - C العامل IGF 1 الذي يرتبط - بعد إفرازه - بمستقبله علي حدار الخلية الكبدية فيؤدي ذلك الي تنبيه نشاط إنزيم التيروزين كيناز Tyrosine Kinase والذي قد يكون جزءا من هذا المستقبل حيث يفترض حدوث فسفرة لنوع معين من البروتين وليكن (Protein X) علي سبيل المثال ويتكون مركب (Protein X - P) والذي يؤدي فعله إلي إستجابة نمو Growth response أما بطريق مباشر أو غير مباشر .

هذا ويمكن لل (SM) من الارتباط بالغشاء الخلوي لكثير من الخلايا في الجسم غير خلايا الكبد مثل خلايا النسيج الدهني والخلايا الليفافية وخلايا العظام وخلايا غشاء البلاستا وغيرها من الخلايا حيث يوجد علي أغشيتها مستقبلات لل (SM) متميزة عن مستقبلات الإنسولين . ويؤدي إرتباط السوماتوميديينات بمستقبلاتها علي حدر تلك الخلايا إلي تكوين إشارة غير معروفة حتي الآن تؤدي إلي حدوث تأثيرات إنقسامية في الخلية وقد تتكون هذه الإشارة أثناء تنبيه إنزيم التيروزين كيناز Tyrosine Kinase والذي قد يكون مرتبطا بمستقبل ال (IGF) .

وفيما يلي نورد تتابع الأحماض الأمينية في جزئ ال (SM - C) وهو ما يطلق عليه (IGF 1) .



ولا يفوتنا أن نؤكد علي وجود تشابه كبير بين تركيب كل من الإنسولين وال SM-C وهو ما سوف نناقشه عند الكلام عن الإنسولين .

ونتيجة لوجود هذا التشابه الكبير بين كل من الإنسولين وال (IGF) فإنه يعتقد أن كلا الهرمونين تنتج عن شفرة جينية واحدة . كما قد يرجع نشاط الأنسولين المشجع للنمو إلي قدرته المحدودة للإرتباط بمستقبل ال (IGF) .

ويدو أن هرمون الدرقية القدرة علي تنشيط حين هرمون النمو وتنظيم تأثير الجلو كورتيكويدات لتشجيع تكوين الحمض النووي (mRNA) الخاص بتكوين هرمون النمو . غير أن نتائج الدراسات الحديثة تشير إلي أن لكل من هرمون الدرقية والجلو كورتيكويدات القدرة علي زيادة معدل تكوين (mRNA) الخاص بهرمون النمو ولكن بآلية خاصة لكل منهما .

التأثيرات البيولوجية لهرمون النمو :

ولهرمون النمو تأثيرات عديدة علي جميع العمليات الحيوية في الجسم حيث يؤثر علي درجة وسرعة نمو الهيكل العظمي . كما يؤثر علي عمليات التمثيل الغذائي لكل من البروتينات والدهون والكربوهيدرات وبعض الأملاح المعدنية وعلي سوائل الجسم المختلفة .

أما من حيث تأثيره علي الهيكل العظمي ، فلقد وجد أن نقص إفراز هذا الهرمون في الفترات الأولى من حياة الحيوان يسبب ضعف الهيكل العظمي فيصبح الحيوان قزما وهو ما يعبر عنه بمرض التقزم (Dwarfism) بينما يؤدي زيادة إفرازه - قبل إكمال النمو أو قبل قفل العظام المستطيلة - إلي زيادة نمو هذه العظام بدرجة كبيرة وهو ما يعبر عنه بمرض العملاقة (Gigantism) . أما إذا حدثت هذه الزيادة في إفرازه بعد إكمال النمو (أي في الحيوان البالغ) فإن مظاهر العملاقة تختلف في هذه الحالة حيث يزداد نمو عظام الأطراف والوجه وبعض مناطق الجسم وهو ما يعبر عنه بمرض ضخامة الأطراف أو ال (Acromegaly) .

وأما من حيث تأثير هرمون النمو علي عمليات التمثيل الغذائي المختلفة في الجسم فلقد وجد أن حقن هذا الهرمون يؤدي إلي عدم إستطاعة النيتروجين بالجسم من تكوين البروتين مع إنخفاض واضح في الأحماض الأمينية في الدم ، وحدث ميزان نيتروجيني موجب إذا حدث الحقن في الحيوانات الصائمة . ويؤدي نقص هرمون النمو إلي زيادة في كولستيرول الدم مع زيادة في كمية الفوسفوليبيدات وحدث ترسيب للدهن في مناطق معينة (حول الأحشاء وتحت الجلد) . بينما يؤدي زيادة هذا الهرمون إلي قلة كمية الكولستيرول مع إنخفاض مخزون الجسم من الدهن . كما يرتفع مستوي الأحماض الدهنية الحرة في الدم وتزداد كمية الأجسام الكيتونية في البول .

وهرمون النمو تأثير علي تمثيل الأملاح بالجسم . فيساعد الحقن بالهرمون علي زيادة كمية الصوديوم والكلوريد مع زيادة السوائل الخلوية ونقص كمية البوتاسيوم والفوسفور في السوائل البين خلوية . ويزيد هرمون النمو من درجة امتصاص الكالسيوم البوتاسيوم والفوسفور في السوائل البين خلوية . ويزيد هرمون النمو من درجة امتصاص الكالسيوم والمغنسيوم في القناة الهضمية مع زيادة إفرازها عن طريق البول .

وهرمون النمو فعل معاكس لهرمون الإنسولين حيث يؤدي حقنه في الفئران إلي ظهور أعراض مرض البول السكري . كما وجد يؤدي حقن الكلاب يوميا بهذا الهرمون إلي الإصابة بمرض البول السكري مع ضمور كلي في جزر لانجرهانز (وهي الجزء المفرز للإنسولين) في البنكرياس . ويعزي ذلك الضمور إلي إستمرار تنبيه جزر لانجرهانز مما يؤدي إلي إنهاكها نتيجة لفرط إفرازها لهرمون الأنسولين نتيجة للحقن . مستخلصات الغدة النخامية .

وهرمون النمو أثر واضح علي تثبيط مدي إستفادة الأنسجة من الجلوكوز نتيجة لارتفاع مستوي الإنسولين في الدم . وطالما تصاحب زيادة إفراز هرمون النمو في الكلاب والقطط الإصابة بمرض البول السكري فإنه لا غرابة في أن نلاحظ ظهور مرض البول السكري علي جميع المرضى بمرض عملاقة الأطراف أو الـ (Acromegaly) . وعموما فيمكن إعتبار الإنسولين وهرمون النمو عوامل يكمل أحدهما الآخر . فكل منهما ينظم إمداد أنسجة الجسم من الطاقة . فبينما يصبح الإنسولين نشطا بعد الأكل مباشرة وهو الوقت الذي يكون فيه الجلوكوز أهم مصدر للطاقة في الجسم فإن

هرمون النمو يكون نشطا في حالة الجوع أو الصيام .

وتختلف درجة تركيز هرمون النمو في الحيوانات البالغة علي مدي الأربع وعشرون ساعة اليومية . فينخفض مستواه في الدم بعد الأكل مباشرة حتي يصبح من الصعب تقديره بينما يزداد درجة تركيزه قبل الأكلة الثانية مباشرة وأثناء الليل .

طرق تقدير هرمون النمو :

توجد عدة طرق بيولوجية تستخدم لتقدير هذا الهرمون نذكر منها ما يلي :

١- حقن الفئران الناضجة والتي ثبت وزنها بمحلول الهرمون تحت الغشاء البريتوني فيزداد وزنها بعد مدة تتراوح ما بين ١٥ : ٢٠ يوما .

٢ - حقن الفئران المنزوع غدها النخامية (عمر ٤ أسابيع) بمحلول الهرمون ثم يوقف الحقن لمدة ١٠ : ١٢ يوما ثم تحقن مرة أخرى فيزداد بذلك نموها

٣ - زيادة وزن الفئران القزمية بعد حقنها بمحلول هرمون النمو .

٢ - هرمون البرولاكتين : (PRL) Prolactin Hormone

يبلغ الوزن الجزيئي لهرمون البرولاكتين في الأغنام ٢٣٠٠ حيث يتكون من ١٩٩ حمضا

أمينيا بتتابع نيينه فيما يلي ويشبه تركيبه إلي حد كبير تركيب هرمون النمو .

Thr Pro Val Cys Pro Asn Gly Pro Gly Asp Cys Gln Val Ser Leu Arg Asp
Leu Phe Asp Arg Ala Val Met Val Ser His Tyr Ile His Asn Leu Ser Ser
Glu Met Phe Asn Glu Phe Asp Lys Arg Tyr Ala Gln Gly Lys Gly Phe Ile
Thr Met Ala Leu Asn Ser Cys His Thr Ser Ser Leu Pro Thr Pro Glu Asp
Lys Glu Gln Ala Gln Gln Thr His His Glu Val Leu Met Ser Leu Ile Leu
Gly Leu Leu Arg Ser Trp Asn Asp Pro Leu Tyr His Leu Val Thr Glu Val
Arg Gly Met Lys Gly Val Pro Asp Ala Ile Leu Ser Arg Ala Ile Glu Ile
Glu Glu Glu Asn Lys Arg Leu Leu Glu Gly Met Glu Met Ile Phe Gly Gln
Val Ile Pro Gly Ala Lys Glu Thr Glu Pro Tyr Pro Val Trp Ser Gly Leu
Pro Ser Leu Gln Thr Lys Asp Glu Asp Ala Arg His Ser Ala Phe Tyr Asn
Leu Leu His Cys Leu Arg Arg Asp Ser Ser Lys Ile Asp Thr Tyr Leu Lys
Leu Leu Asn Cys Arg Ile Ile Tyr Asn Asn Asn Cys

كما يمثل الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية وتتابع النيوكليوتيدات علي جزئ ال mRNA المكون للبرولاكتين الآدمي :

```

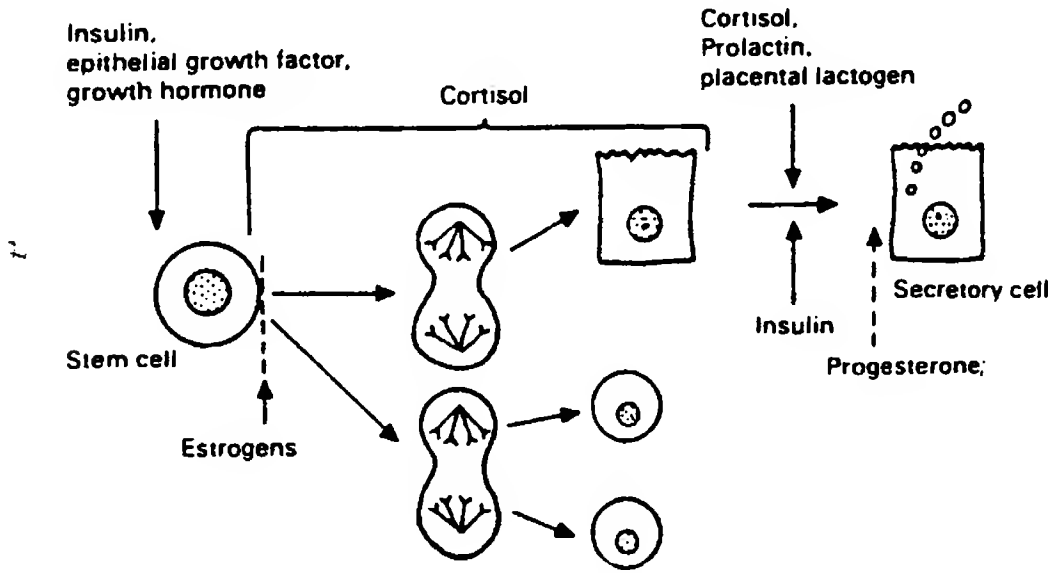
Met Asn Ile Lys Gly Ser Pro Trp Lys Gly Ser Leu Leu Leu Leu Leu Val
AAAC AUG AAC AUC UCG CCA UGG AAA GGG UCC CUC CUG CUG CUG CUG CUG GUG
1
Ser Asn Leu Leu Leu Cys Gln Ser Val Ala Pro Leu Pro Ile Cys Pro Gly Gly
UCA AAC CUG CUG CUG UGC CAG AGC GUG GCC CCC UUG CCC AUC UGU CCC GGC GGG
20
Ala Ala Arg Cys Gln Val Thr Leu Arg Asp Leu Phe Asp Arg Ala Val Val Leu
GCU GCC CGA UGC CAG GUG ACC CUU CGA GAC CUG UUU GAC CGC GCC GUC GUC CUG
30
Ser His Tyr Ile His Asn Leu Ser Ser Glu Met Phe Ser Glu Phe Asp Lys Arg
UCC CAC UAC AUC CAU AAC CUC UCC UCA GAA AUG UUC AGC GAA UUC GAU AAA CGG
40
Tyr Thr His Gly Arg Gly Phe Ile Thr Lys Ala Ile Asn Ser Cys His Thr Ser
UAU ACC CAG GGC CGG GGG UUC AUU ACC AAG GGC AUC AAC AGC UGC CAC ACU UCU
50
Ser Leu Ala Thr Pro Glu Asp Lys Glu Glu Ala Gln Gln Met Asn Gln Lys Asp
UCC CUU GCC ACC CCC GAA GAC AAG GAG CAA GCC CAA CAG AUG AAU CAA AAA GAC
60
Phe Leu Ser Leu Ile Val Ser Ile Leu Arg Ser Trp Asn Glu Pro Leu Tyr His
UUU CUG AGC CUG AUA GUC AGC AUA UUG CGA UCC UGG AAU GAG CCU CUG UAU CAU
70
Leu Val Thr Glu Val Arg Gly Met Gln Glu Ala Pro Glu Ala Ile Leu Ser Lys
CUC GUC ACG GAA GUA CGU GGU AUG CAA GAA GCC CCG GAG GCU AUC CUU UCC AAA
80
Ala Val Glu Ile Glu Glu Gln Thr Lys Arg Leu Leu Glu Gly Met Glu Leu Ile
GCU GUA GAG AUU GAG GAG CAA ACC AAA CGG CUU CUA GAG GGC AUG GAG CUG AUA
90
Val Ser Gln Val His Pro Glu Thr Lys Glu Asn Glu Ile Tyr Pro Val Trp Ser
GUC AGC CAG GUU CAU CCU GAA ACC AAA GAA AAU GAG AUC UAC CCU GUC UGG UCG
100
Gly Leu Pro Ser Leu Gln Met Ala Asp Glu Glu Ser Arg Leu Ser Ala Tyr Tyr
GGA CCU CCA UCC CUG CAG AUG GCU GAU GAA GAG UCU CGC CUU UCU GCU UAU UAU
110
Asn Leu Leu His Cys Leu Arg Arg Asp Ser His Lys Ile Asp Asn Tyr Leu Lys
AAC CUG CUC CAC UGC CUA CGC AGG GAU UCA CAU AAA AUC GAC AAU UAU CUC AAG
120
Leu Leu Lys Cys Arg Ile Ile His Asn Asn Asn Cys
CUC CUG AAG UGC CGA AUC AUC CAC AAC AAC AAC UGC
130
140
150
160
170
180
190
199

```

وتشير دراسات الفحص الكيميائي علي أن لل His - 30 and His - 27 تأثير في التداخل بين البرولاكتين ومستقبله علي الخلية .

التأثيرات البيولوجية لهرمون البرولاكتين :

إن تأثير البرولاكتين الأكثر وضوحاً هو إحداثه تمييز وتطور خلايا الغدد اللبنية (الثدي) بالإضافة إلى تنبيه هذه الخلايا لإنتاج وتكوين بروتينات اللبن وباقي مكوناته . وقد يعمل البرولاكتين كهرمون نمو ثانوي Secondary Growth Hormone علي الكبد بصفة خاصة إلا أن ميكانيكية فعله هذه غير مفهومة حتي الآن . هذا ولقد أثبتت نتائج العديد من الدراسات وجود ثلاثة هرمونات رئيسية لازمة لإتمام نمو وتطور الغدد اللبنية (الثدي) وهي البرولاكتين والإنسولين والكورتيزول . ويوضح الشكل التالي تأثيرات هذه الهرمونات علي نمو وتطور الضرع .



ويصور هذا الشكل خطوات تميز الخلايا المفرزة للبن في الضرع من الخلية الجذعية الطبيعية الأساسية Stem precursor cell . كما يوضح هذا الشكل أن هناك طورين واضحين في هذا الشأن : الأول يتم فيه تضاعف عددي Proliferative phase للخلايا الجذعية الطبيعية والثاني هو طور التمييز لهذه الخلايا differentiative phase .

فأثناء طور التضاعف : تنقسم الخلايا الجذعية إلى خلايا طليعية أو خلايا من نوع

آخر . ويتم تنظيم عملية التضاعف هذه بواسطة هرمون الإنسولين وعامل النمو الأبيدرمي Epidermal Growth Factor (EGF) وهرمون النمو حيث تعمل جميعها كعوامل منبهة للإنقسام المبتوحي Mitogenic stimuli . وقد يزيد البرولاكتين من حساسية الخلايا الجذعية لفعل الإنسولين أو قد يكون له تأثير كعامل منبه للإنقسام

ويعمل البرولاكتين علي زيادة تكوين مستقبلاته علي حدر خلايا الثدي كما قد يزيد مستوى البروتينات المرتبطة بالأدينوزين أحادي الفوسفات Cyclic AMP binding prpteins في خلايا الثدي المتكونة في هذه المرحلة . وينظم هرمون الدرقية كمية البرولاكتين المتاحة للغدة اللبنية واللازم لهذه التأثيرات . ولما كان لهرمون إفراز الدرقية TSH والذي يتأثر سلبيا بمستوي الثيروكسين في الدم فإن معدل إفراز كل من الـ TSH والبرولاكتين تتناقص بزيادة مستوى الثيروكسين في الدم . ولذا فإن لحالة الدرقية في الإناث أهمية خاصة في تحديد كمية البرولاكتين المتاحة للعمليات السابق الإشارة إليها .

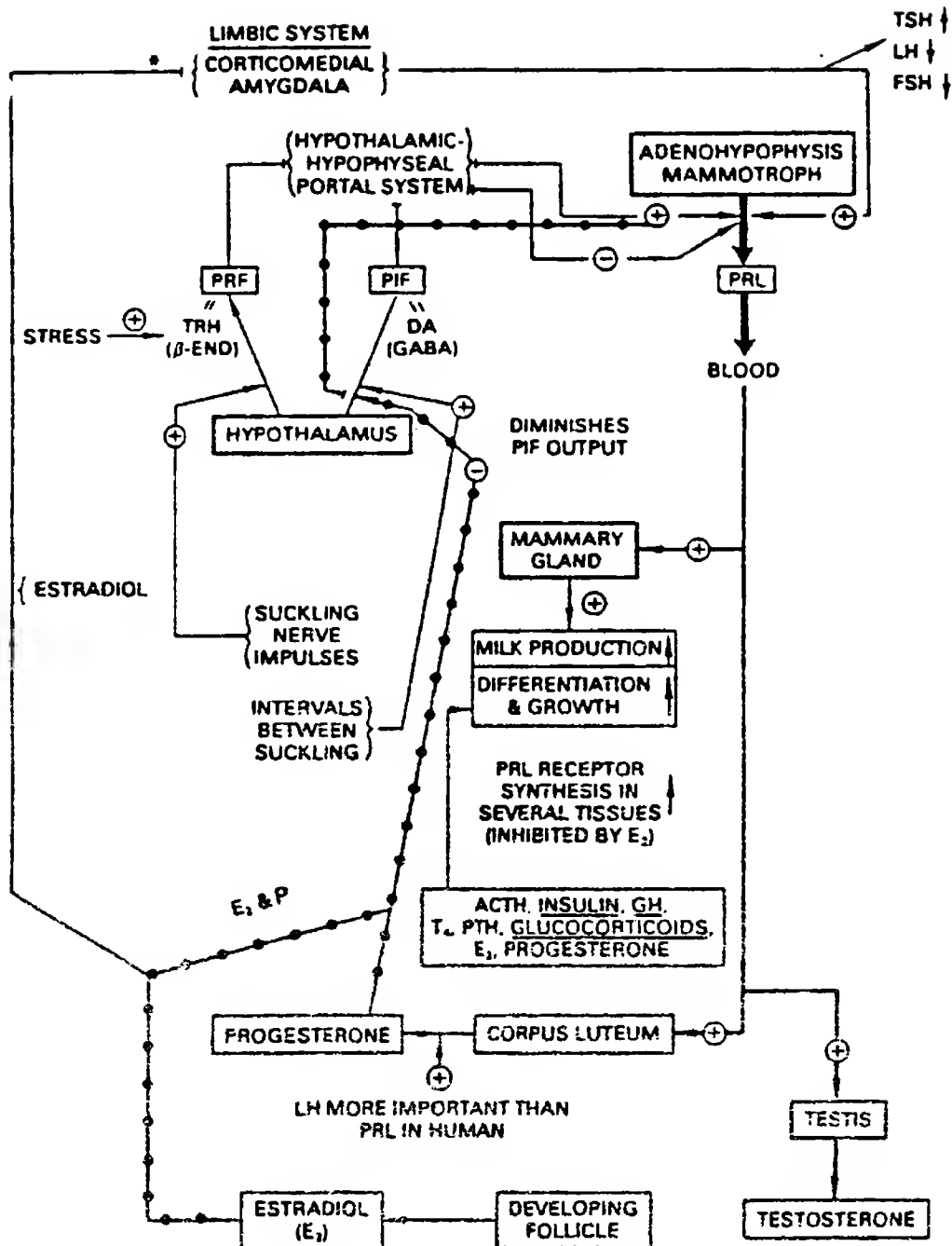
وأثناء طور التميز : تشارك العديد من الهرمونات في إتمام هذا الطور . فلهرمون

الكورتيزول تأثيرات هامة في هذا المجال أما الإنسولين والبرولاكتين فتعتبر هرمونات محددة حيث يمكن تكوين الخلايا المفرزة لللبن في غياب هرمون البرولاكتين إلا أنه لا يمكنها إنتاج مكونات اللبن . ونتيجة لذلك يزيد الاعتقاد بأن للبرولاكتين تأثير منظم لتكوين الأحماض النووية الريبوسومية الرسول (mRNA) المكونة لبروتينات اللبن . إلا أن للكورتيزول دور في هذه العملية . كما قد يحتاج البرولاكتين إلى فعل الكورتيزول ليتمكن من زيادة معدل تكوين الـ (mRNA) المكونة لبروتينات اللبن . وعليه فإنه إذا كان للكورتيزول هذا الدور الهام فيمكن للمرء من الوصول إلى شرح منطقي لتفسير سبب التأثير المانع لارتفاع مستوى البروجستيرون أثناء الحمل علي إنتاج اللبن في الضرع . فمن

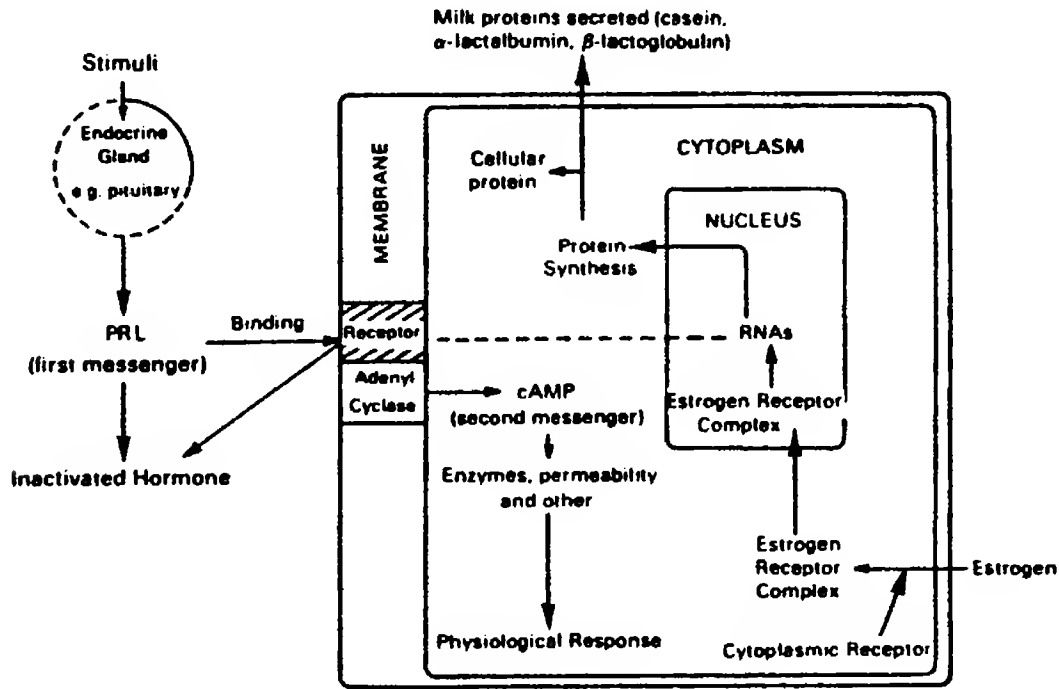
المعروف أن البروجسترون منافس قوي للكورتيزول علي مستوي قدرته علي الارتباط بمستقبله علي خلايا الثدي . فقد يؤدي إرتفاع مستوي البروجسترون أثناء الحمل شغل مستقبلات الجلو كورتيكويد . إلا أنه عند نهاية فترة الحمل وعندما يحدث إنخفاض شديد في مستوي البروجسترون مما يمكن الكورتيزول من الالتصاق بمستقبله وأحداث تأثيره علي مساعدة البرولاكتين من تكوين الأحماض النووية الريوسومية الرسول (mRNA) المكونة لبروتينات اللبن .

بالإضافة لما تقدم فإنه من الضروري التأكيد علي أن لكل من الإستروجين والبروجسترون تأثيرات هامة لتنبيه تطور الغدد اللبنية (الثدي) فنبه الإستروجين تطور القنوات اللبنية كما يحدث إنخفاضا في عامل تثبيط البرولاكتين (PIF) (الدوبامين) ليزيد من إفراز البرولاكتين . بينما ينبه البروجسترون تطور الحويصلات اللبنية ويخفض أيضا من معدل إفراز عامل تثبيط البرولاكتين . وقد يكون للإستروجين - بالإضافة إلي ذلك - تأثير مفيد علي إفراز البرولاكتين . وعليه فإنه علي الرغم من إفراز البرولاكتين أثناء الحمل إلا أنه لا يتكون اللبن نظرا لإرتفاع مستوي البروجسترون الذي يؤدي إلي شغل مستقبلات الجلو كورتيكويد علي حدر خلايا الضرع . إلا أنه تبدأ الغدد اللبنية في إنتاج اللبن عندما ينخفض مستوي البروجسترون قرب نهاية الحمل كما سبق أن أوضحنا .

ويوضح الشكل التالي طريقة تنظيم إفراز البرولاكتين من النخامية الغدية وملخصا لتأثيراته البيولوجية في هذا الصدد . ولقد رمز لعملية التنبيه بالعلامة (+) ولعملية التثبيط بالعلامة (-) .



وتعتبر خلايا الغدد اللبنية (الثدي) الخلايا الأساسية المستهدفة لفعل البرولاكتين في الأنثى . ويمثل الشكل التالي ميكانيكية تأثير هذا الهرمون لشرح تأثيراته البيولوجية في تنبيه مكونات اللبن المختلفة. فكما هو معروف أن للبرولاكتين مستقبلاته علي حدر الخلايا الثديية إلا أنه لم يثبت حتي الآن ما إذا كان للبرولاكتين المقدرة علي تنشيط الـ Adenylate cyclase . ويجدر الإشارة إلي أنه بمجرد تفاعل البرولاكتين مع مستقبلاته علي حدر الخلايا يحدث تنشيط لنويات تلك الخلايا لتكوين الحمض النووي الـ (mRNA) الخاص بتكون بروتينات اللبن مثل : الكازين - وألفا لاکتاليومين - وبيتا لاکتالوبيولين Casin , Alfa lactalbumen and Beta lactaglobulin



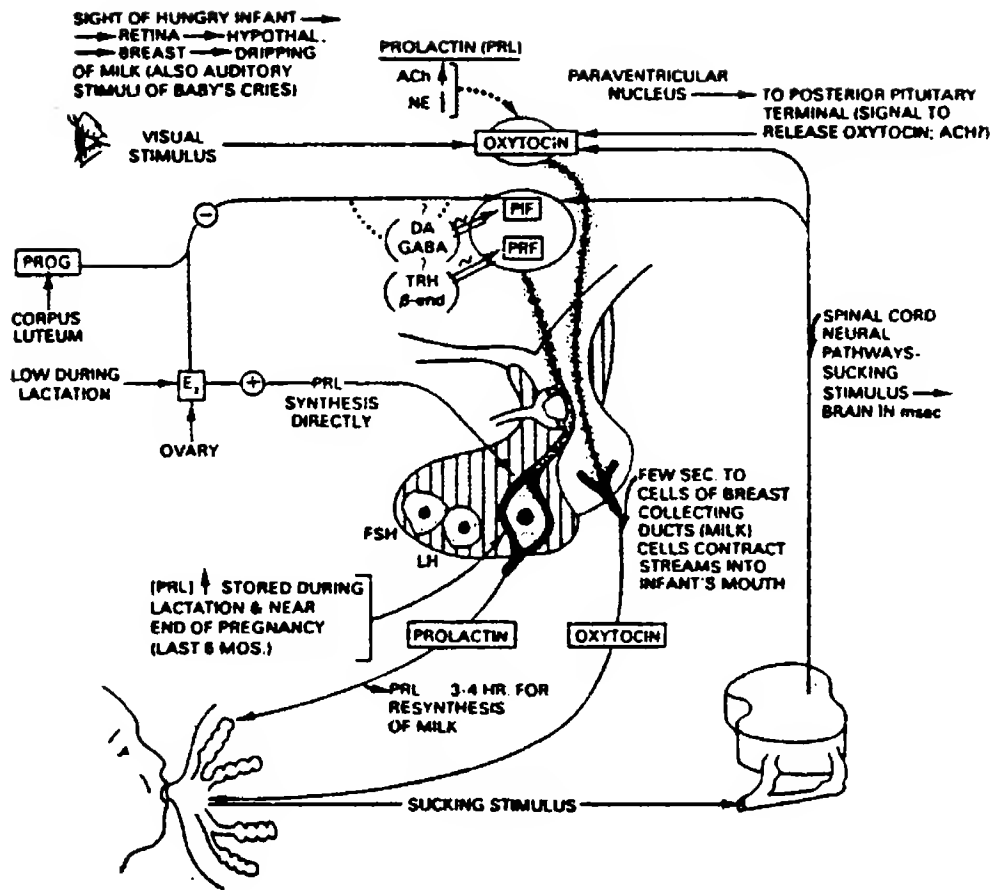
ويسود الآن إعتقاد بأن البرولاكتين يفرز من الخلايا المعروفة بأسم الـ Mammatrope الموجودة بالنخامية القاعدية تحت التأثير المنظم لعامل إفراز البرولاكتين (PRF) وعامل تثبيط البرولاكتين (PIF) ويرتبط عامل التثبيط (PIF) تركيبيا بالدوبامين (DA) Dopamine بل يكاد

يتماثل معه تماماً حيث يقوم بتنشيط إفراز البرولاكتين . ويساعد عامل إفراز البرولاكتين (PRF) مع هرمون إفراز الهرمون المنبه للدرقية (TRH) - الذين يكاد أن يتطابقا - علي إحداث إفراز البرولاكتين في خلايا ال Mammotrope للنخامية الغدية . ويجب ملاحظة ما لبعض الهرمونات الأخرى من تأثير علي معدل إفراز البرولاكتين إما من خلال تأثيراتها علي معدل إفراز ال (PRF) أو من خلال تأثيراتها المباشرة علي النخامية الغدية . فالبروجسترون والاستروجين يشبطان إفراز عامل تنشيط إفراز البرولاكتين (PIF) وبالتالي يساعدان علي إفراز البرولاكتين . أما الإستروجين منفردا فيؤثر علي خلايا ال Mammotrope ليزيد من قدرتها علي إفراز البرولاكتين .

ويتكون البيتا أندورفين (β - endorphin) - في حالات الإجهاد - من البيتا ليبوتروبين (β -LPH) في خلايا ال Corticotrope حيث تساعد علي إفراز البرولاكتين من خلايا ال Mammotrope أما هرمون الكورتيزول الذي يفرز من قشرة غدة فوق الكلية فله تأثير إغذائي عكسي سالب Negative feedback علي خلايا ال Mammotrope لتنشيط إفراز البرولاكتين .

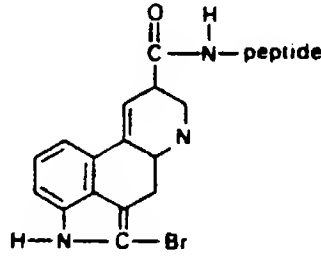
أما أثناء الرضاعة فإن التأثير الذي يكون مسيطرا علي إفراز البرولاكتين هو الإشارات الناتجة من النبضات العصبية لأعصاب الثدي والتي تصل إلي النخاع الشوكي ثم إلي المخ في أقل من جزئ من الثانية حيث تحدث تنبيه سريع لإفراز كل من ال (PRF) وال (TRH) الذين يؤثران بدورهما علي خلايا ال Mammotrope لإفراز البرولاكتين . ويجدر الإشارة أنه يمكن إحداث نفس هذا التأثير بتنبية الخلايا العصبية المفرزة للسيروتونين (Seratnergic) والبيتا أندورفين (β - endorphinergic) حيث يؤدي ذلك إلي زيادة إفراز هرمون البرولاكتين .

ويمثل الشكل التالي التنظيم الهرموني العصبي للرضاعة وإدرار اللبن :



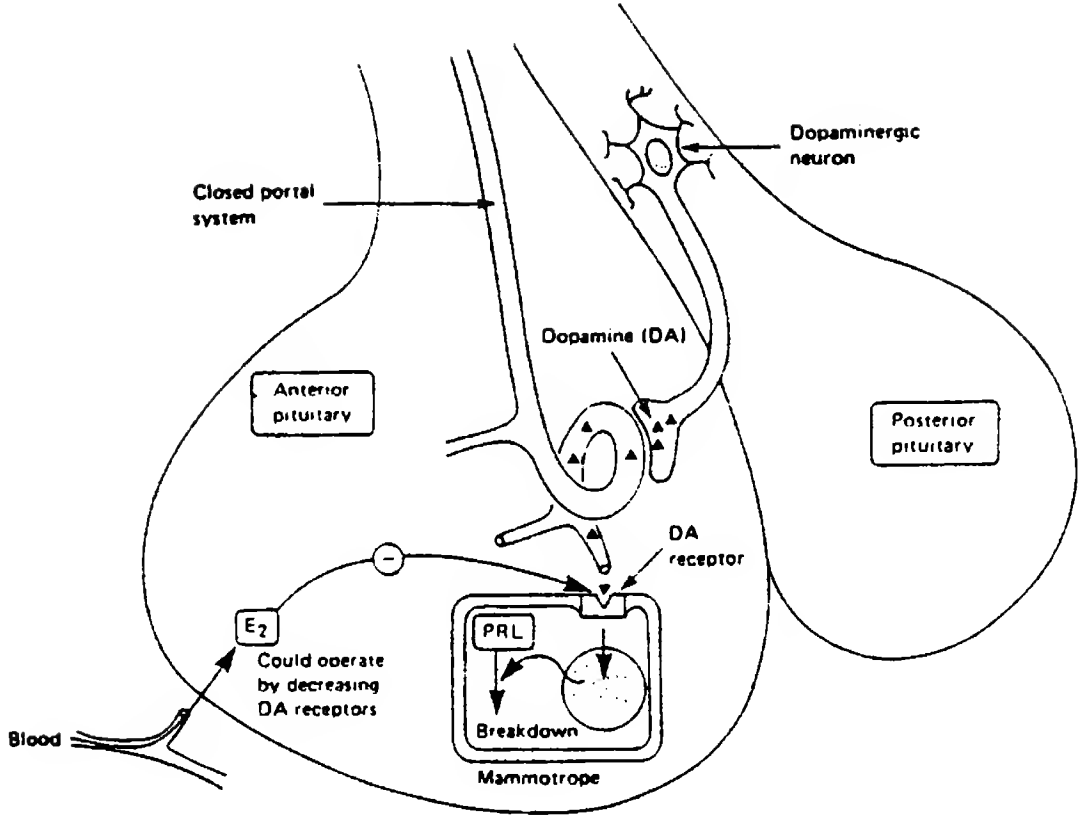
ويحدث إعداد لإفراز البرولاكتين في الدم خلال دقائق قليلة من بدء الرضاعة وتسمى هذه المرحلة بمرحلة إستنفاد النخامية Pituitary depletion stage بعدها يبدأ إفراز البرولاكتين في الدورة الدموية بمعدل ثابت دقيقة بدقيقة دون إرتباط بطول فترات ما قبل الرضاعة. ويستمر معدل الإفراز ثابتا حتي ينفذ مخزون البرولاكتين في الغدة النخامية فينخفض هذا المعدل. وينشط عامل التثبيط أو الدوبامين (PIF or Dopamine) خلال الفترات التي تتخلل الرضاعة لتخفيض معدل إفراز البرولاكتين.

ويعمل عقار البروموكربتئين Bromocryptine وتركيبه 2-bromo- α ergocryptine علي تثبيط البرولاكتين شأنه في ذلك شأن الدوبامين أو عامل تثبيط البرولاكتين (PIF or Dopamine) وفيما يلي بيان التركيب البنائي لهذا العقار :



ويحدث هذا العقار إنخفاضاً في معدل تخليق البرولاكتين وخفض تركيزه في الدم . ويستعمل هذا العقار عندما يراد إيقاف إنتاج اللبن عند الفطام . وقد يؤدي إعطاؤه فجأة إلي منع تطور التهاب الضرع Mastitis وعدوي الضرع نتيجة لركود اللبن فيه . ويستعمل من الناحية التجريبية لكشف إمكان زوال أمراض الضرع الناتجة من زيادة إفراز البرولاكتين .

وكما سبق أن ذكرنا من قبل فيبدو أن الدوبامين عبارة عن عامل تثبيط إفراز هرمون البرولاكتين (Prolactin Inhibiting Factor (PIF حيث ثبت أن إفرازه يكون من النخامية العصبية أكثر من كونه من الهيوثالاماس . فيحتوي مستخلص النخامية العصبية علي مستويات عالية من الدوبامين . ولقد لوحظ زيادة تركيز هرمون البرولاكتين في الدم عند إزالة النخامية العصبية وعليه رجح أن يكون الدوبامين هو إفراز النخامية العصبية حيث يصل إلي النخامية الغدية عن طريق الأوعية الدموية البابية النخامية القصيرة حيث يشارك في تنظيم إفراز البرولاكتين من خلايا Mammatrope وهو ما تم تصويره تخطيطياً في الشكل التالي :



ويساعد البرولاكتين علي ميل الطيور إلي الرقاد وعناية أمهات الأرانب بالعيش . وعموما يمكن القول بأن للبرولاكتين تأثير خاص علي ظهور سلوك الأمومة في إناث الحيوانات . أما في الذكور فيؤثر البرولاكتين علي الخصية لتنبية تكوين هرمون التستوستيرون Testosterone . وللبرولاكتين تأثير خاص في الحمام حيث يسبب إفراز لبن الحوصلة Crop milk لتغذية صغارها . كما أنه يزيد من كمية الطعام المأكول وزيادة وزن وكبر الأحشاء . الداخلية مثل الأمعاء الدقيقة والكبد كما أن له تأثير مضاد للإنسولين Antiinsulin effect . ويؤدي إستئصال الدرقية إلي حدوث نقص في كمية اللبن ونسبة الدهن ويعزي ذلك إلي تأثير الثيروكسين علي معدل التمثيل الغذائي العام وعلاقة الثيروكسين بعامل إفراز الهرمون المنبه للدرقية (TRH) من الهيبوثالاماس وهو ما سبق أن أوضحناه .

وتؤدي الرضاعة الطبيعية للمولود - وفي الأوقات التي يريد فيها الرضاعة ولمدة طويلة - إلى ندرة حدوث الحمل خلال تلك الفترة . وقد يرجع ذلك إلى استمرار إفراز البرولاكتين وبمعدلات عالية من النخامية الغدية إستجابة لاستمرار الرضاعة مما قد يؤثر علي تقليل إفراز هرمونات الإفراز للهرمونات المنبهة للغدد الجنسية GnRH من الهيبوثالاماس .

ويؤدي تعرض الحيوان لأي نوع من الاجهاد (Stress) إلى زيادة معدل إفراز كل من الـ β -endorphin , β -LPH , ACTH من خلايا الـ Corticotroph في النخامية الغدية . ويتفاعل الـ β -endorphin علي ما يبدو مع المستقبل الذي ينظم إفراز البرولاكتين من خلايا الـ Mammatrope المفرزة له . وقد يتم إفراز هرمون النمو بجانب إفراز البرولاكتين نتيجة لفعل الببتايندورفين . ويلخص الجدول التالي العوامل المؤثرة علي معدل إفراز هرموني النمو والبرولاكتين ويشير الحرف (N) إلى عدم وجود أي إختلاف في معدل الإفراز (طبيعي) ويشير السهم المتجه إلى أعلى إلى زيادة معدل الإفراز أما المتجه إلى أسفل فيشير إلى قلة الإفراز وعدد الأسهم إلى درجة التأثير

Factor	Prolactin	Growth hormones
Physiologic		
Sleep	↑ ↑	↑ ↑
Nursing	↑ ↑ ↑	N
Breast stimulation (not postpartum)	↑	N
Stress	↑ ↑	↑ ↑
Hypoglycemia	↑	↑ ↑
Glucose	N or ↓	↓
Strenuous exercise	↑	↑
Sexual intercourse (women)	↑	N
Pregnancy	↑ ↑ ↑	N
Estrogens	↑	↑
Hypothyroidism	↑	N
Pharmacologic		
L-Dopa	↓ ↓	↑ ↑
Apomorphine	↓ ↓	↑ ↑
Ergot derivatives	↓ ↓	↑
Phenothiazines, butyrophenones	↑ ↑	N or ↓
Thyrotropin-releasing hormone	↑ ↑	N
Somatostatin	N	↓
Opiates ^b	↑	↑

وتحتوي حدر خلايا العديد من الأنسجة الأخرى - غير خلايا أنسجة الغدد اللبنية - مثل أنسجة الكبد - الكلية - غدة فوقالكلية - الخصية - الخ علي مستقبلات البرولاكتين . ويبدو أن للبرولاكتين تأثيرا مساعدا للتأثير ال (LH) علي خلايا ليدج Leydge الموجودة في الخصية لإنتاج هرمون التستوستيرون . كما يزيد البرولاكتين الكولستيرول في الخصية علي هيئة إستر مما قد يعطي دلالة علي دور البرولاكتين في نقل طلائع الليبوبروتينات لتخليق الإسترويد. ويعمل البرولاكتين مع التستوستيرون علي تنبيه نمو وزيادة النشاط الإفرازي للبروستاتا والحويصلان المنوية . إلا أن هذا التأثير لم يثبت حتي الآن في الإنسان . كما لم يصبح واضحا الدور الفسيولوجي للبرولاكتين في الرجال . ويتم تنظيم مستقبلات البرولاكتين علي الغشاء الخلوي لخلايا الكلية وغدة فوق الكلية بواسطة الجلو كورتيكويدات ويقلل إستئصال النخامية عدد تلك المستقبلات ويزيد الحقن بالجلو كورتيكويدات من زيادة هذا الإنخفاض في عدد المستقبلات في الكلية وغدة فوق الكلية

العوامل المؤثرة علي معدل إفراز البرولاكتين :

مما تقدم نستطيع أن نوجز أهم العوامل المؤثرة علي معدل إفراز البرولاكتين فيما يلي :

(١) الهرمونات الجنسية : يبطئ كل من الإستروجين والبروجسترون معدل إفراز البرولاكتين فيقل إفرازه تدريجيا وبالتالي يقل إفراز اللبن في الحيوانات الحلابة عند حدوث الحمل أثناء فترة الأدرار ونتيجة لزيادة معدل إفراز هرمونات المبيض والمشيمة .

(٢) التنبيهات العصبية التي ترد للغدة النخامية من الثدي والرحم : يقع تنظيم إفراز البرولاكتين تحت تأثير التنبيهات العصبية التي تصل الي النخامية الغدية من الرحم والثدي . ومما يؤيد ذلك المظاهر التالية (١) وقف إفراز اللبن نتيجة لعدم حلب الحيوان أو عدم قيام الأم برضاعة ولبنها وإستمرار إمتلاء الثدي باللبن . ويعزي ذلك إلي وقف التنبيهات العصبية من الثدي إلي النخامية.

(٢) وقف إفراز اللبن طالما كان الرحم ممتلئا وهو ما يحدث أثناء الحمل .

3 -Thyroid Stimulating Hormone (TSH) :

a		NH ₂ -Phe Pro Asp Gly Glu Phe Thr Met	8 13
TSH-β		NH ₂ -Phe Cys Ile Pro Thr Glu Tyr Met Met His Val Glu Arg CHO	20
LH-β		Acyl-Ser Arg Gly Pro Leu Arg Pro Leu Cys Glu Pro Ile Asn Ala Thr Leu Ala Ala Gln Lys	28
a		Glx Gly Cys Pro Gly Cys Lys Leu Lys Glu Asn Lys Tyr Phe Ser Lys Pro Asx Ala Pro CHO	23
TSH-β		Lys Glu Cys Ala Tyr Cys	Leu Thr Ile Asn 30
LH-β		Glu Ala Cys Pro Val Cys	Ile Thr Phe Thr 48
a		Ile Tyr Gln Cys Met Gly Cys Cys Phe Ser Arg Ala Tyr Pro Thr Pro Ala Arg Ser Lys	43
TSH-β		Thr Thr Val Cys Ala Gly Tyr Cys Met Thr Arg Asx Val Asx Gly Lys Leu Phe Leu Pro	50
LH-β		Thr Ser Ile Cys Ala Gly Tyr Cys Pro Ser Met Lys Arg Val Leu Pro Val Ile Leu Pro CHO	67
a		Lys Thr Met Leu Val Pro Lys Asn Ile Thr Ser Glx Ala Thr Cys Cys Val Ala Lys	63
TSH-β		Lys Tyr Ala Leu Ser Gln Asp Val Cys Thr Tyr Arg Asp Phe Met Tyr Lys Thr Ala Glu	89
LH-β		Pro Pro Met Pro Gln Arg Val Cys Thr Tyr His Glu Leu Arg Phe Ala Ser Val Arg CHO	86
a		Ala Phe Thr Lys Ala Thr Val Met Gly Asn Val Arg Val Glx Asn His Thr Glx Cys	83
TSH-β		Ile Pro Gly Cys Pro Arg His Val Thr Pro Tyr Phe Ser Tyr Pro Val Ala Ile Ser Cys	89
LH-β		Leu Pro Gly Cys Pro Pro Gly Val Asp Pro Met Val Ser Phe Pro Val Ala Leu Ser Cys	96
a		His Cys Ser Thr Cys Tyr Tyr His Lys Ser-COOH	103
TSH-β		Lys Cys Gly Lys Cys Asx Thr Asx Tyr Ser Asx Cys Ile His Glu Ala Ile Lys Thr Asn	109
LH-β		His Cys Gly Pro Cys Arg Leu Ser Ser Thr Asp Cys Gly Pro Gly Arg Thr Glu Pro Leu	113
TSH-β		Tyr Cys Thr Lys Pro Gln Lys Ser Tyr Met-COOH	120
LH-β		Ala Cys Asp His Pro Pro Leu Pro Asp Ile Leu-COOH	

ويصور هذا الشكل تركيب الوحدتين التركيبيتين لكل من هرموني الـ TSH والـ LH . ومنه يمكن ملاحظة مدى التشابه الكبير بين تركيب كلا الهرمونين . كما يمكن ملاحظة تطابق الوحدة التركيبية الفا ومدى تطابق بعض أجزاء تتابع الأحماض الأمينية في الوحدة التركيبية بيتا . وتشير الـ CHO إلى أماكن إرتباط سلاسل الكربوهيدرات في التركيب البنائي .

ولهرمون الـ TSH تأثير مباشر علي الغدة الدرقية حيث يقوم بتنشيط وزيادة إفراز هذه الغدة لهرموناتها . وللجرعات القليلة جدا منه تأثير فعال علي أنسجة الخويصلات الغدية للغدة الدرقية . وينحصر هذا التأثير علي تنظيم معدل إستهلاك أنسجة الغدة الدرقية من اليود وبالتالي فهو يؤثر علي تكوين الثيروكسين Thyroxine من الثيروزين ثنائي اليود Diiodotyrosine وهو ما أثبتته الأبحاث التي أجريت بإستعمال اليود ذو النشاط الإشعاعي Radio active iodine . ويزيد الحقن بمستخلصات النخامية الغدية الحامضية والقاعدية النشاط الوظيفي للغدة الدرقية الطبيعي . بينما يؤدي إستئصال النخامية الغدية إلى ضمور في الغدة الدرقية وإنخفاض واضح في معدل التمثيل الغذائي الذي يمكن علاجه بالحقن بمستخلصات الغدة النخامية . ويصحب إنخفاض درجة نشاط الغدة النخامية وهو ما يسمى Hypo-pituitarism إنخفاضاً في معدل التمثيل الغذائي القاعدي BMR في الإنسان وقد تظهر أعراض الأوديميا المخاطية أو المكسوديميا Myxoedema . أما في حالة الإصابة بمرض ضخامة الأطراف المعروف بإسم الـ Acromegaly والناتج من فرط نشاط الغدة النخامية المعروف بالـ Hyper-pituitarism يصبح معدل التمثيل الغذائي القاعدي أعلي من معدله الطبيعي بكثير .

ولا يؤدي إستئصال الغدة النخامية إلى أي تأثير علي معدل التمثيل الغذائي القاعدي في الحيوانات المستأصل منها الغدة الدرقية Thyroidectomy .

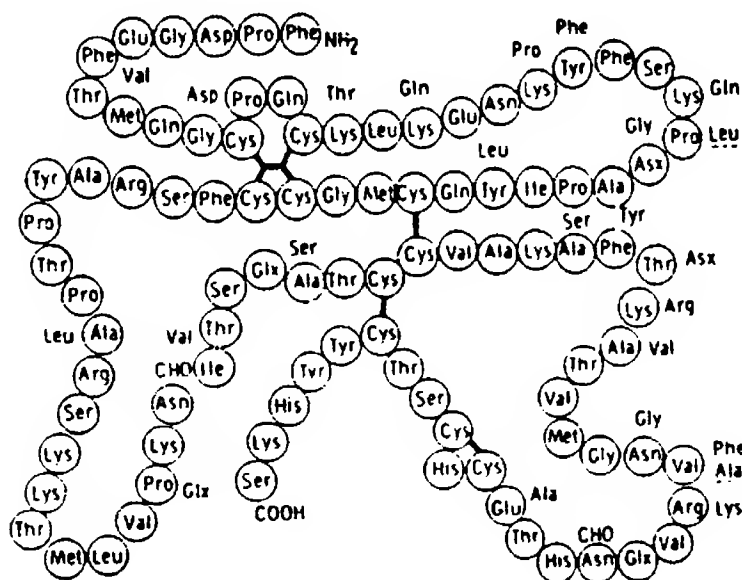
بالإضافة إلى ما تقدم - فانه يلاحظ إرتفاع تركيز هرمون الـ TSH في الدم في حالات الأوديميا المخاطية كما يرتفع تركيز مواد شبيهة بالـ TSH في الدم في حالات إنخفاض الحرارة الجوية بينما يرتفع بإرتفاع درجة الحرارة .

من كل ما تقدم يتضح ما لهرمون ال TSH من تأثير فعال علي تنظيم نشاط الغدة الدرقية إلا أنه يجب ملاحظة أن مرض جحوظ العينين الناتج من زيادة نشاط الغدة النخامية لا يرجع إلي زيادة نشاط الغدة الدرقية . فلقد وجد أنه لا يحدث الإصابة بهذا المرض في حالات فرط نشاط الغدة الدرقية Hyper - thyroidism كما لا يؤدي الحقن بمستخلصات الغدة الدرقية إلي ظهور هذا المرض بل علي العكس تحدث الإصابة به عند الحقن بمستخلص النخامية الغدية حتي في الحالات التي تم فيها إستئصال الغدة الدرقية . وعلي ذلك فمن المعتقد أن الإصابة بمرض جحوظ العينين تنتج من تأثير مادة أخرى تفرز من النخامية الغدية وهو ما أثبتته العلم بعد ذلك حيث تم فصل هذه المادة وسميت بالمادة المحدثة لجحوظ العينين (EPS) Exophthalmos - producing substance .

٤ - الهرمون المنبه لنمو الحويصلة المبيضية :

4 - Follicle - Stimulating Hormone (FSH) :

يبلغ الوزن الجزيئي للهرمون الأدمي ٣٤٠٠٠ . ويتكون من ٢١٠ حمضا أمينيا مرتبة في وحدتين تركيبيتين . ويبلغ فترة نصف العمر لهذا الهرمون في الدم ٢٤٠ دقيقة . ويوضح الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية في الوحدة التركيبية ألفا في هرمون ال (LH) في الأغنام والأبقار حيث يوضح الحمض الأميني خارج الدائرة في التتابع الحادث في الهرمون الأدمي أما الأحماض الأمينية المميزة بخط من تحتها فتشير الى التتابع الموجود في الوحدة التركيبية ألفا في هرمون ال (LH) في الخنزير . وما يجدر الإشارة إليه أن الوحدة التركيبية ألفا في هرمون ال (TSH) مشابهة لتلك الخاصة بهرموني ال (FSH) وال (LH) .



كما يوضح الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية في الوحدة التركيبية بيتا لهرمون ال (FSH) بالإضافة إلى مقارنة بين الهرمونات الجليكوبروتينية Glycoprotein hormones والتي تشمل ال (TSH)

الآدمي Human chorionic gonadotropin .

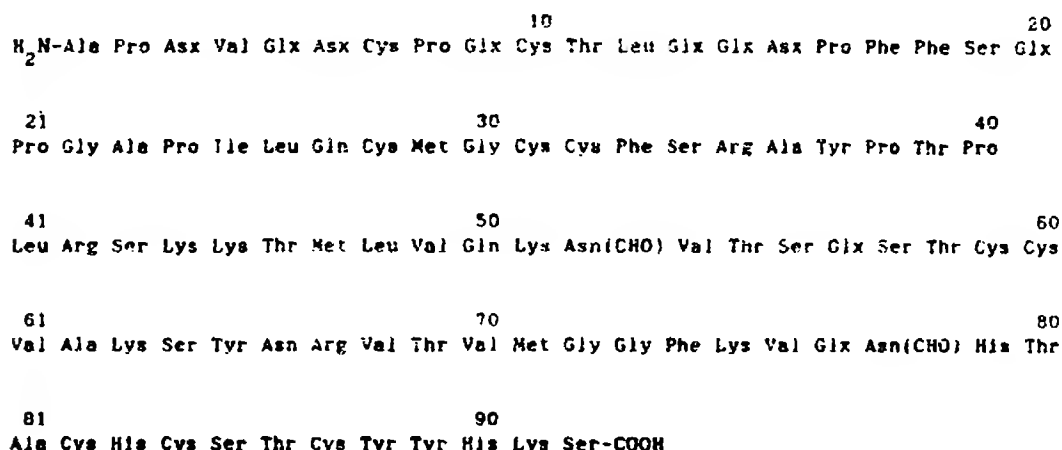
bTSH- β
 b. α H- β Leu-COOH
 α H- β Leu
 nLH- β
 hCG- β Ser-Ser-Lys-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Leu-Pro-Ser-Pro-Ser-Arg-Leu-Pro-Gly-Pro-Pro-Asa-Thr-Pro-Ile-Leu-
 hCG- β Pro-Gln-Ser-Leu-Pro-COOH

٥ - الهرمون المنبه لتكوين الجسم الأصفر :

5 - Luteinizing hormone (LH) :

يلعب الوزن الجزيئي لهرمون ال (LH) الأدمي ٢٨٥٠٠ حصة من وحدتين
تركيبيتين (الفا وبيتا) تحتوي في مجموعها علي ٢٠٤ حمضا أمينيا في تنابع يشبه - إلي حد ما - تنابع
الأحماض الأمينية لهرمونات ال (FSH) وال (hCG) وال (TSH) كما سبق أن بينا من قبل إلا
أن هذا التشابه يكون أقوى بينه وبين هرمون ال (hCG) .

ويفرز الهرمون المنبه للغدد الجنسية الكريوني الأدمي Human chorionic gonadotrophin والذي يرمز له بإختصاراً بالحروف (hCG) من الخلايا الاغذائية الكريونية Trophoblast أثناء الحمل حيث تنحصر أهميته في تنبيه إنتاج هرمون البروجسترون . وكما سبق أن ذكرنا - فإن هذا الهرمون يتشابه تركيبياً مع هرمون ال (LH) إلا أنه يختلف - إلى حد ما - مع تركيب هرمون ال (FSH) ويحتل الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية في وحدة ألفا لهرمون ال (LH) .



كما يمثل الشكل التالي تنابع الأحماض الأمينية في وحدة بيتا للهرمون .

المنبه لنمو الخويصلة المبيضية (FSH) والهرمون المنبه لتكوين ونمو الجسم الأصفر (LH) .
وينحصر فعل هرمون ال (FSH) في الذكور في تنبيه وتنشيط عملية تكوين الحيوانات
النوية في الخصية أما هرمون ال (LH) فينبه الخلايا البينية في الخصية Interstitial cells لإفراز
الهرمون الجنسي الذكري التستوستيرون (Testosterone) ولذا يسمى هذا الهرمون بالهرمون المنبه
للخلايا البينية في الخصية Interstitial cells stimulating hormone ويرمز له اختصاراً بـ (ICSH)
ومما يجدر الإشارة إليه أن هرمون ال (LH) في الأنثى مشابه لهرمون ال (ICSH) في الذكر من
حيث طبيعتهما الكيميائية .

ويختلف معدل إفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية باختلاف الأطوار المختلفة لحياة الحيوان :
فكمية المفرز منها منخفضة جداً في صغار الحيوانات والأطفال . وتبدأ في الظهور في بول الذكور عند
سن الثالثة عشر أما في الإناث فتظهر عادة عند سن الحادية عشر . ويرتفع تركيز هذه الهرمونات
تدريجياً خلال فترات النمو حتى يصل إلى معدله الطبيعي عند سن البلوغ الجنسي ثم يستمر معدلاً .
الإفراز ثابتاً تقريباً طوال فترة الشباب وحتى سن الشيخوخة حيث ينخفض عنده ويستمر في
الإخفاض بعد ذلك .

وعادة ما يكون معدل إفراز كل من الهرمونين المنبهين لنشاط الغدد الجنسية بطريقة متتابعة .
فبينما يفرز ال (FSH) في النصف الأول من دورة الشبق في الحيوانات أو الحيض في الإنسان فإن
ال (LH) يزداد معدل إفرازه في النصف الأخير من هذه الدورة . ويقف إفراز ال (FSH) عند
حدوث الحمل بينما يستمر إفراز ال (LH) في هذه الحالة وبذا يعمل ال (LH) على نمو وتكوين
واستمرار الجسم الأصفر لتأدية وظيفته الإفرازية فيمنع تكوين الخويصلات المبيضية على المبيض
وبالتالي يمنع ظهور الشبق أو الحيض مؤقتاً طوال مدة الحمل .

وتختلف طبيعة التابع في إفراز هذين الهرمونين بين كل من الذكور والإناث : فبينما يفرز
هرمون ال (FSH) لتنشيط عملية تكوين الحيوانات النوية كما سبق أن أسلفنا القول فإنه يتأثر في

الوقت نفسه بدرجة تركيز هرمون التستوستيرون المفرز من الخلايا البينية في الخصية والذي يعمل علي تثبيط إفراز هرمون ال (FSH) ويزداد نتيجة لذلك إفراز هرمون ال (ICSH) .

وفي بعض أجناس الحيوانات ، لا تقوم الغدة النخامية بإفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية إلا في وقت معين من العام يعرف بموسم التناسل بينما يقف إفرازها في الأوقات الأخرى تعرف بفترات الهدوء الجنسي . وفي بعض الأجناس الأخرى من الحيوانات ، تكون لبعض المؤثرات الخارجية والعصبية مثل طول فترة الإضاءة اليومية والتنبهات العصبية الناتجة عن عملية الجماع تأثير منظم علي معدل إفراز ونشاط الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية . والأمثلة علي ذلك كثيرة نسوق منها ما يلي :

١ - عدم حدوث وضع للبيض في بعض الطيور البرية أو الشبه برية إلا في مواسم معينة من السنة تتميز بطول فترة الإضاءة اليومية (طول النهار) ويعلل ذلك بأن للضوء تأثير منبه علي الغدة النخامية لإفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية . ولقد أستخدمت هذه الظاهرة في زيادة معدل إنتاج البيض من الطيور بإطالة فترة الإضاءة اليومية صناعيا .

٢ - لا يحدث تبريض في الخمام مطلقا إلا إذا وضعت الخمامة مع ذكر أو مع حمالة أخرى . ويرجع ذلك إلى حدوث تنبيهات عصبية بصرية تؤثر علي النخامية لتقوم بإفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية .

٣ - لا يحدث التبريض في الأرانب إلا بعد حدوث الجماع . ويعلل ذلك بأن عملية الجماع ما هي إلا منبه عصبي للنسدة النخامية لإفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية . ويدعم هذا الاعتقاد عدم حدوث تبريض في الأرانب المتزوج منها النخامية حتى بعد حدوث الجماع .

هذا ويوجد بعض مظاهر الاتفاق والتعارض بين فعل أو تأثير كسل من الهرمونين المنبهين للغدد الجنسية : فمثلا - يؤدي الحقن بكميات قليلة من ال (LH) مع هرمون ال (FSH) إلي سرعة تكوين الحويصلات المبيضة علي المبيض مع زيادة وزن المبيض عما لو حقن ال (FSH) منفردا بينما بينما يزيد الحقن بكميات كبيرة من ال (LH) مع ال (FSH) تأثير هرمون ال (FSH) علي نمو

الحويصلات كما يشجع علي تكوين الجسم الأصفر في الإناث ويزيد من وزن الخصيتين والأعضاء الجنسية الثانوية في الذكور .

ويقع معدل إفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية تحت تأثير كل من الهرمونات الجنسية نفسها (الاستروجين والبروجسترون في الأنثى والتستوستيرون في الذكر) وعوامل الهيبوثالاماس الإفرازية والتي تنتقل إلى النخامية الغدية عن طريق الدورة الدموية البائية . وبصفة عامة - ينخفض معدل إفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية بارتفاع كل من الإستروجين والبروجسترون من المبيض غير أن طبيعة التأثير العكسي هذه معقدة وغير تامة الدراسة حتي الآن .

ولا يقتصر إفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية علي النخامية الغدية فقط بل لاحظ Ascheim عام ١٩٢٨ وجود كميات من هذه الهرمونات ليست الغدة النخامية مصدرا لها كما كان يظن من قبل بل ثبت أنها تتكون في الخلايا الكريونية للمشيمة Chorionic cells وأطلق عليها أسم الهرمون المنبه للغدد الجنسية الكريوني (CGH) Chorionic Gonadotrophic Hormone وهو هرمون حليكوبروتييني وزنه الجزيئي ١٠٠٠٠٠٠ أمكن إستعماله في الماضي للكشف عن حدوث الحمل في السيدات لفترة طويلة وذلك باستعمال عدة طرق بيولوجية تعتمد كلها أساسا علي إستخدام ال (CGH) - الذي يظهر في بول السيدات الحوامل أثناء الحمل - في التشخيص بعد حقنه في حيوانات تجارب غير بالغة . ويبدأ ظهور هذا الهرمون بعد إسبوعين من الحمل . وتتراوح كمية هذا الهرمون ما بين ١٠٠٠٠ الي ٢٠٠٠٠٠ وحدة دولية في بول ال ٢٤ ساعة خلال الثلاثة أشهر الأولى من الحمل ويبدأ في الإنخفاض بعد ١٥ أسبوعا ثم يظل دون تغير (من ٤٠٠ إلي ١١٠٠٠) وحدة دولية حتي نهاية مدة الحمل . ويؤدي موت الجنين إلي إنخفاض سريع في كمية الهرمون في البول وتستعمل هذه الظاهرة في تشخيص موت الأجنة .

وفي عام ١٩٣٠ تمكن Hart and Cole من إثبات وجود كميات عالية من هرمون ال (FSH) في دم الأفراس الحوامل يبلغ أعلي تركيز له عند اليوم السابع بعد التلقيح . أما دم السيدة

الحامل فلا يوجد به سوي ال (LH) الشبيه بالهرمون الموجود في البول .
ر : س ل ال ه مونات المنشطة للغدد الجنسية من الناحية التطبيقية في علاج حالات العقم
وزيادة إنتاج التوائم وتوقيت الولادات في ذلك من التطبيقات العملية الأخرى .

الطرق البيولوجية للكشف عن الحمل :

Biological methods for pregnancy detection :

نسوق فيما يلي أهم الطرق البيولوجية التي كانت تستخدم لوقت طويل للكشف عن الحمل :

(١) كشف أشايم زونديك : 1) Ascheim Zondek test :

يعتمد هذا الكشف علي أن لل (CGH) القدرة علي ظهور بقع دموية وأجسام صفراء علي
مبايض الجرزان غير تامة النمو . ويمكن الاعتماد علي نتائج هذا الكشف تماما إلا أنه
يستغرق وقتا طويلا يبلغ قرابة الخمسة أيام .

(٢) كشف فرايدمان : 2) Friedman's test :

وفيه تحقن الأرناب بكمية من بول السيدة الحامل ثم تفحص الحيوانات المحقونة بعد مدة
٤٨ ساعة للكشف عن تكون بويضات علي المبيض .

(٣) كشف كيرمان : 3) Kupperman's test :

تحقن الفئران تحت الغشاء البريتوني بكمية من بول السيدة الحامل ثم تفحص بعد ساعتين
في الكشف النوعي أو بعد ١٦ ساعة في الكشف الكمي حيث تكون بقع دموية حمراء
علي مبايض الحيوانات المحقونة . وبعمل تخفيفات مختلفة من البول يمكن تقدير كمية هرمون
ال (CGH) وعمر الحمل . ولقد شاع إستعمال هذا الكشف في وحدة حنيف
وبازل بسويسرا .

(٤) كشف هوجين : 4) Hogen's test:

يعتمد هذا الكشف علي تكوين بويضات علي مبايض صفدة جنوب إفريقيا المسماه علميا

بـ Xenopus levis بعد ٢٤ ساعة من الحقن بيول السيدة الحامل إلا أنه يحتاج البول في هذه الطريقة الي تركيز خاص .

(٥) كشف جالي ماني : 5) Galli Maini's test:

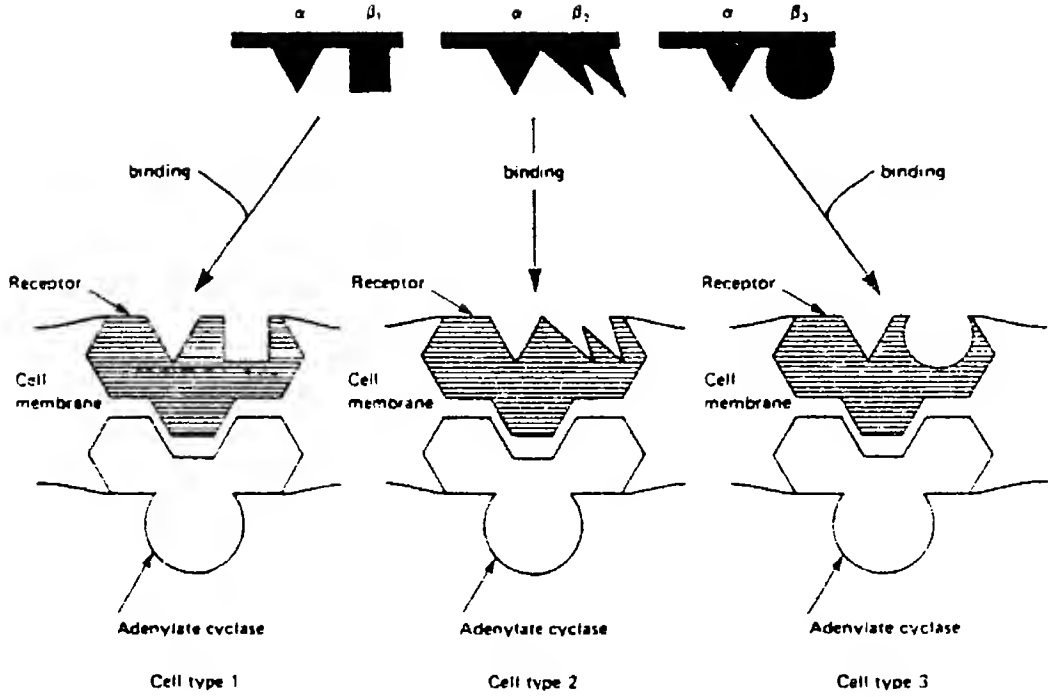
وفكرة هذا الكشف تعتمد علي قدرة ال (CGH) علي إحداث نزول الحيوانات المنوية في البرمائيات Amphibia ويمكن ظهور النتيجة بعد ساعتين من الحقن . وتستعمل الحيوانات في هذه الحالة عدة مرات ولقد أستعمل Galli الصفدع نوع Bovu arenarum ولكن ثبت إمكان إستعمال أنواع أخرى من الضفادع مثل :

Bufo marinus , Bufo buvo , Rena pipena , Xenpus laevis
هذا ولقد أصبحت التقديرات السابقة نادرة الإستعمال ويتم في عملية التشخيص للحمل العديد من الطرق الحديثة والتي تتميز بدقتها وسرعة أجراءها .

تفاعل هرمونات (LH) , (FSH) , (TSH) مع مستقبلاتها

لقد سبق أن بينا تشابه هذه الهرمونات الثلاثة من الناحية التركيبية فكل منهما يتكون من وحدتين تركيبيتين Two subunits هي الوحدة التركيبية الفا والوحدة التركيبية بيتا . ويمثل الوحدات الفا معا في الثلاثة هرمونات بينما تختلف وحدات بيتا فيما بينها . من ذلك يبرز سؤال ملح وهو كيف يميز هرمون ال (TSH) الخلية المستهدفة لفعله في الغدة الدرقية وكيف يميز كل من هرمون ال (LH) وهرمون ال (FSH) خلايا ليدج (الخلايا البينية في الخصية) وخلايا الخويصلة المبيضية علي التوالي . ولعل ما نسوقه فيما يلي من إفترض يكون هو الأكثر منطقيا لتفسير ذلك . وملخصه أن الوحدة التركيبية الفا في كل هرمون تتيح وتسهل عملية إرتباطه مع مستقبله علي الخلية المستهدفة بينما تعطي الوحدة التركيبية بيتا لنفس الهرمون القدرة علي الإرتباط المتخصص بمستقبله المميز علي خليته المستهدفة .

ويعمل الشكل التالي هذا الافتراض تمثيلا تخطيطيا :



ولقد أمكن حديثا فصل وحدتي التركيب ألفا وبيتا عن بعضها في هرمون ال (HCG) وذلك بواسطة حمض ال trifluoromethane sulfuric acid وذلك لإزالة معظم الأجزاء الكربوهيدراتية دون التأثير علي الجزء البروتيني للهرمون من حيث تتابع أحماضه الأمينية أو الوزن الجزيئي ونشاطه المناعي . ولم تؤثر هذه العملية علي مقدرة هذه الوحدات التركيبية من الارتباط الطبيعي بمستقبلاتها علي الخلايا المستهدفة . إلا أنه قد يكون لها دور فعال في عمليات البناء أو نقل الهرمون . ولقد وجد - بالإضافة إلي ذلك - أن لكل من ال (HCG) وال (LH) نشاط أسترويدي Steroidogenic activity

٦ - الهرمون المنبه لقشرة غدة فوق الكلية :

6 - Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) :

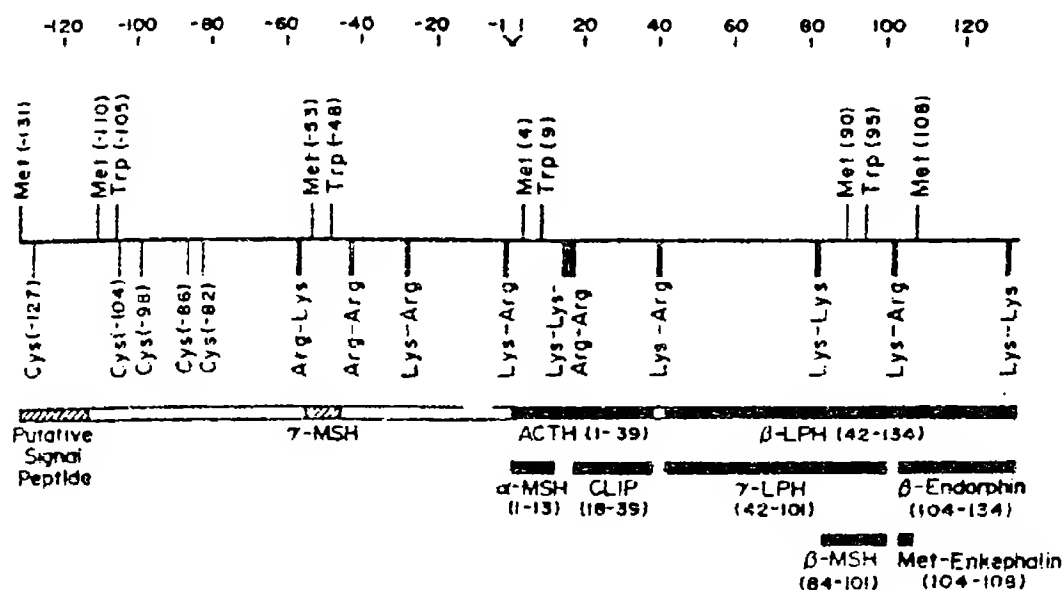
يتكون هذا الهرمون من سلسلة مفردة من ٣٩ حمضا أمينيا . ويبلغ وزنه الجزيئي ٤٥٠٠ ويختلف تركيب وترتيب الأحماض الأمينية في هذا الهرمون باختلاف أجناس الحيوانات وإن تساوت جميعها في العدد الكلي للأحماض الأمينية الداخلة في تركيبه . وعموما تتشابه الأحماض الأمينية ال ٢٤ الأولى والأحماض الأمينية من ٣٤ : ٣٩ في السلسلة - تقريبا - في كل من الأبقار والخنازير والأغنام بينما يختلف تلك الأجناس من الحيوانات في ترتيب الأحماض الأمينية من ٢٥ : ٣٣ وهو ما يوضحه الشكل التالي :

	Ser	Tyr	Ser	Met	Glu	His	Phe	Arg	Try	Gly	Lys	Pro	Val	Gly	Lys	Lys	Arg	Arg	Pro	Val	Lys	Val	Tyr	---
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
الزباد	Boel	ACTH			Phe	Glu	Leu	Pro	Phe	Ala	(NH ₂)Glu	Ala	Ser	Asp	Glu	Ala	Glu	Gly	Asp		Pro	---	---	---
					39	38	37	36	35	34		33	32	31	30	29	28	27	26	25		24		
الخنازير	Pig	ACTH			Phe	Glu	Leu	Pro	Phe	Ala	(NH ₂)Glu	Ala	Leu	Glu	Asp	Glu	Ala	Gly	Asp		Pro	---	---	---
					39	38	37	36	35	34		33	32	31	30	29	28	27	26	25		24		
الغنم	Sheep	ACTH			Phe	Glu	Leu	Pro	Phe	Ala	(NH ₂)Glu	Ser	Ala	Glu	Asp	Asp	Glu	Gly	Ala		Pro	---	---	---
					39	38	37	36	35	34		33	32	31	30	29	28	27	26	25		24		

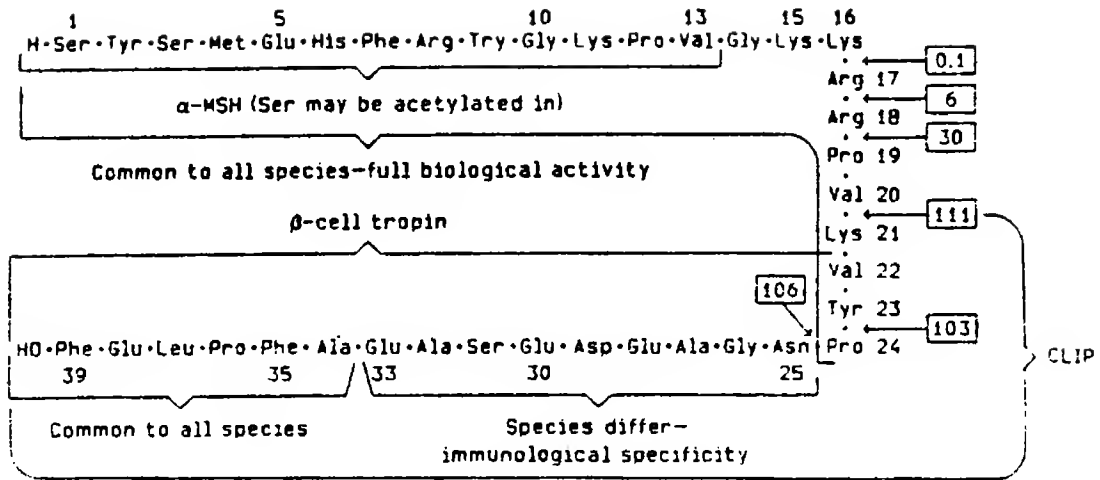
ويرتبط هذا الهرمون تركيبيا بهرمون ال (MSH) وهرمون البيتا ليوتروپين (β - Lipotropin) مما يدل على أنهم جميعا مشتقات من منتج جيني واحد .

ويمثل الشكل التالي بشر أو طليعة (Precursor) الـ (LPH - β) - (ACTH) وفيه وضحت مواضع الميثيونين (Met) والترتوفان (Trp) والسيستين (Cys) بين الأقواس كما أفترض في هذا الرسم أن موضع البداية الانتقالية عند الحمض الأميني الميثيونين علي الموقع ١٣١ . وتشير الخطوط الداكنة المناطق المعروفة لتتابع الأحماض الأمينية . أما الخطوط المفردة أو المهشمة فتشير إلي المناطق المفترضة للأحماض للأحماض الأمينية والتي تم إستنتاجها من دراسة تتابع النيوكليوتيدات في

الحمض النووي الرسول (mRNA) كما أشير إلى مكونات الببتيدات المعروفة بخطوط داكنة حيث وضع أرقام الأحماض الأمينية لكل منها داخل الأقواس . أما مواضع ال (MSH - γ) والاشارة الببتيدية المقترحة Putative signal peptide فتتم الإشارة إليها بالخط المهرش . إلا أنه لم يتم تحديد نهايات هذه الببتيدات . واستخرجت معلومات هذا الشكل نقلا عن (Nakanishi *et al.*, 1979) ومن مجلة London , 426 : 278 and 423 , PP. Nature .

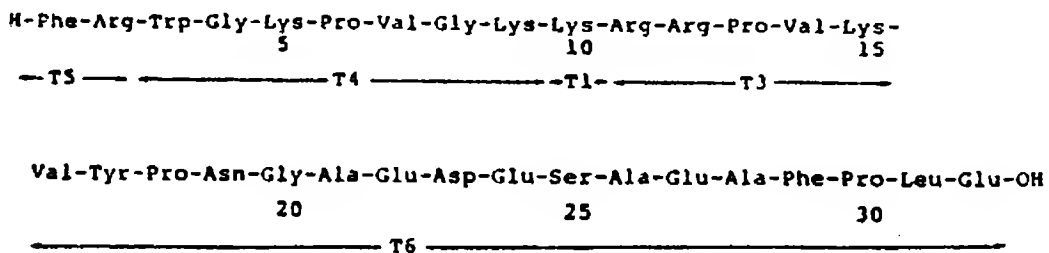


ويوضح الشكل التالي التابع الخطي Linear sequence للأحماض الأمينية في هرمون الـ (ACTH) الأدمي . وتمثل الأسهم أماكن حدوث الإنشقاق hydrolytic cleavage في الهرمون وتشير الأرقام المبينة في المربعات جانب كل سهم إلى النسبة المئوية للنشاط الهرموني في المركب الناتج عن الإنشقاق الحادث عند المنطقة التي يشير إليها السهم .



ويتضح من الرسم تكون هرمون ال (β -MSH) من الثلاثة عشر حمض أميني الأولي . كما يتكون هرمون ال (β -cell tropin) من نفس تتابع الأحماض الأمينية من ٢٢ : ٢٩ في ال (ACTH) ويتحدد إختلاف الاجناس في المناعة النوعية immunological specificity من طريقة تتابع الأحماض الأمينية علي المواقع من ٣٥ : ٣٩ وهو التتابع الشائع أو المشترك في ال (ACTH) الخاص بكل أجناس الحيوانات .

ويحتوي مستخلص النخامية الأدمي علي بيتيد مثبط لقشرة غدة فوق الكلية يعرف بإسم Corticotropin - inhibiting peptide (CIP) يتركب من ٣٢ حمضا أمينيا ربما بتتابع مماثل لتتابع الأحماض الأمينية من ٧ : ٣٨ في هرمون ال (ACTH) وهو ما يوضحة الشكل التالي :



ولا يمكن لهذا الببتيد تنبيه الكورتيكوستيرويدات ولكنه يثبط إنتاج الكورتيكوستيرويد الذي ينبه إنتاجه هرمون ال (ACTH) في خلايا غدة فوق الكلية المعزولة من الفأر . وعثر علي هذا الببتيد في النخامية المتوسطة (Pars intermedia) للفئران البدنية وراثيا (genetically obese rates) حيث ينبه إفراز الإنسولين . وهو يتفاعل من المصل الضدي (antiserum) الموجه ضد نهاية هرمون ال (ACTH) مما يدفع إلى الاعتقاد بأنه مرتبط بببتيد النخامية المتوسطة الشبيه بالهرمون المنبه لقشرة غدة الأدرينال Corticotropin-like Intermediate Lobe Peptide (CLIP) والذي يتكون من تتابع الأحماض الأمينية من ٢٠ : ٣٩ في تركيب ال (ACTH) ويطلق علي هذا الهرمون (β -Cell Tropin) ويقوي هذا الهرمون إفراز ال Glucose Induced Insulin (GII) . ويبدو أن لهذا الهرمون نفس صفات الجزء من الحمض ٢٢ - ٣٩ في تركيب ال (ACTH) .

ويتلخص الفعل البيولوجي لهرمون ال (ACTH) في تنبيه قشرة غدة فوق الكلية لإفراز الكورتيزول . حيث وجد أن إزالة الغدة النخامية يستتبعه ضمور حتمي في المنطقة الخزمية Zona fasciculata والمنطقة الشبكية Zona reticularis لقشرة غدة فوق الكلية إلا أن ذلك لا يؤدي إلى أي تأثير علي المنطقة التكويرية Zona glomerulosa في القشرة أو علي نخاع الغدة Adrenal medulla بينما يؤدي الحقن اليومي . مستخلصات النخامية الغدية إلى زيادة منطقتي Zona fasciculata and Zona reticularis . ويصاحب حالات قلة نشاط النخامية الغدية ضمور في قشرة غدة فوق الكلية وقلة نشاطها الإفرازي مثلما يحدث عند الإصابة بمرض التقزم Dwarfism .

ويؤدي الحقن بهرمون ال (ACTH) إلى ظهور الأعراض الآتية :

- (١) زيادة توارد الدم إلى غدة فوق الكلية مع تضخم في القشرة .
 - (٢) زيادة إفراز قشرة فوق الكلية لهرموناتها .
 - (٣) إختفاء الليبيدات (خاصة الكولستيرول) وحمض الاسكوربيك من قشرة غدة فوق الكلية .
- وينظم هرمون الكورتيزول Cortisol وهو من هرمونات القشرة إفراز ال (ACTH) وذلك

عن طريق الفعل الإغذائي العكسي Feed - back mechanism لهذا الهرمون . كما يسبب الحقن بالأنسولين Insulin والبروجين Progene إلى سرعة إفراز الـ (ACTH) . وتستعمل هذه الظاهرة لاختبار طبيعة العمل المشترك لكل من الهيبوثالاماس والنخامية وقشرة غدة فوق الكلية وهو ما يسمى بالـ Hypothalamic - Pituitary - Adrenal Function كما يستعمل الـ lysine - vasopressin لقياس النشاط المشترك لكل من النخامية وغدة فوق الكلية Pituitary - Adrenal Function الذي يؤثر مباشرة علي النخامية الغدية لتفرز هرمون الـ (ACTH) وعلي الهيبوثالاماس بطريقة غير مباشرة. وتتلف الإنزيمات الهضمية هرمون الـ (ACTH). لذا يعطي بالحقن . وسرعان ما يصبح الهرمون غير فعال بيولوجيا نتيجة لفعل الكبد والكلى حيث تبلغ فترة نصف العمر حوالي ١٥ دقيقة . وللمتغيرات البيئية الغير مناسبة أو الضارة تأثير علي زيادة معدل إفراز هرمون الـ (ACTH) نتيجة لتنبيه إفراز عامل إفراز الهرمون من الهيبوثالاماس Corticotrophic Releasing Factor (CRF)

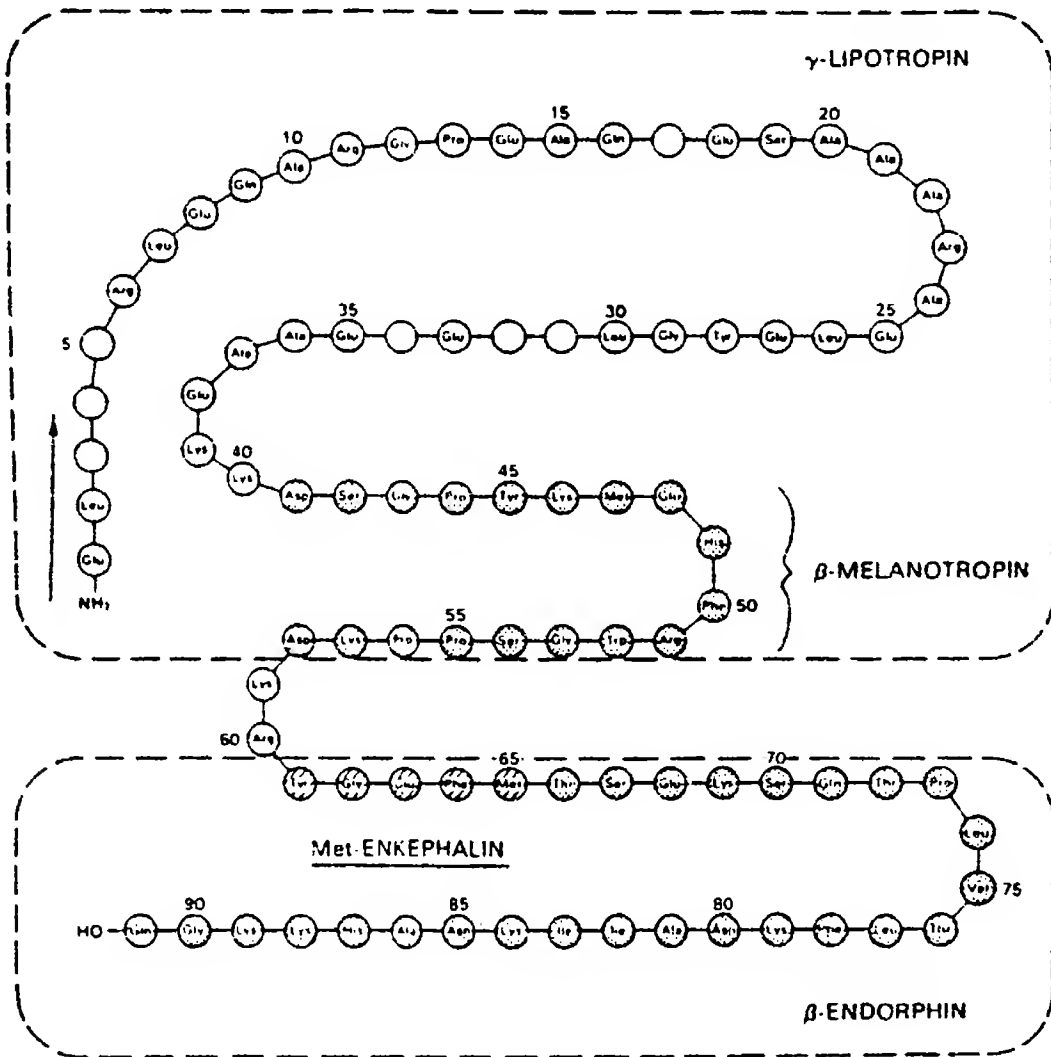
٧ - الهرمون المولد للخلايا الصبغية :

7 - Melanocyte - Stimulating Hormone (MSH) :

يلخص الجدول التالي الخصائص التركيبية والتكوينية لكل من الـ α MSH والـ α MSH في الإنسان:

الخصائص	α MSH	β MSH
الوزن الجزيئي	١٥٠٠	٢٦٠٠
عدد الأحماض الأمينية	١٣	٢٢
تكوين الهرمون وتتابع الأحماض الأمينية	يمثل تتابع الأحماض الأمينية من ١٣:١ في جزيئي الـ (ACTH)	يتكون من أنشقاق هرمون جاما الليوتروين الناتج من أنشقاق الببتا ليوتروين

و يمثل الشكل التالي العلاقة التركيبية بين الجاماليوترويين (γ - Lipotropin) وهرمون β - MSH (β Melanotropin) وال Met - Enkephalin والبيتا أندورفين β Endorphin نقلا عن Li من كتابه المعنون (التأثيرات البيوكيميائية للهرمونات) - الجزء التاسع - صفحات من ٣ : ٤١ والذي نشرته المطبعة الأكاديمية بنيويورك بالولايات المتحدة الاميركية عام ١٩٨٢ .



ويعتبر هرمون ال MSH من الهرمونات العديدة الببتيدات حيث يتكون الصورة البيتا منه من ٢٢ حمضا أمينيا كما سبق ذكره . ويتشابه ال ١٤ حمض أميني الاولي فيه مع ال ١٤ حمض أميني الاولي لهرمون ال (ACTH) أما في الحيوانات فهو يتكون من ١٣ حمضا أمينيا (كما هو الحال في الصورة الفا من ال MSH في الانسان) حيث تتشابه تتابع هذه الأحماض مع تتابع مثيلاتها في هرمون ال (ACTH) كما يتضح من الشكل التالي .

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Pig β -MSH	Asp	Glu	Gly	Pro	Tyr	Lys	Met	Glu	His	Phe	Arg	Try	Gly	Ser	Pro	Pro	Lys	Asp	
Pig α -MSH					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		
					R-Ser	Tyr	Ser	Met	Glu	His	Phe	Arg	Try	Gly	Lys	Pro	Val		
Pig ACTH					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	... 39
					Ser	Tyr	Ser	Met	Glu	His	Phe	Arg	Try	Gly	Lys	Pro	Val	Gly	... Phe

من ذلك نشأ الاعتقاد بتشابه الفعل البيولوجي لكل من ال (MSH) وال (ACTH) وهما يحدث تحت ظروف معينة . فيزيد الحقن بهرمون ال (ACTH) لمدد طويلة مثلا من قتامة الجلد . كما أن هرمون ال MSH بعض النشاط البيولوجي لهرمون ال ACTH وأن كان يقل عنه في الفاعلية . ويفرز هرمون ال MSH من النخامية المتوسطة Pars intermedia ويمكن اعتباره من أحدي وسائل الحيوان للأقلمة بالظروف المحيطة به . حيث يعمل علي تغيير لون الجلد في بعض الحيوانات للملائمة للظروف البيئية .

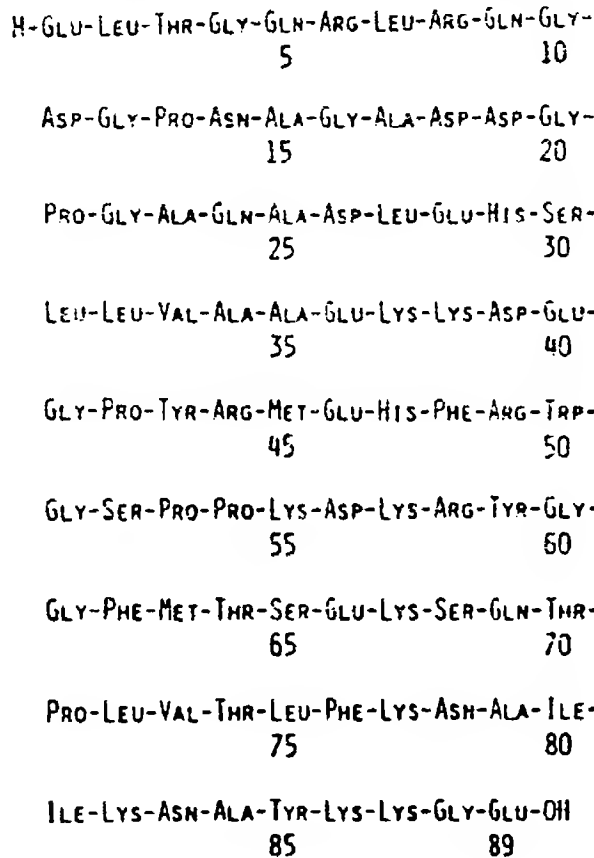
ويقع افراز ال MSH تحت تأثير الهيبوثالاماس حيث تعمل علي تثبيط افرازه . كما أن لبعض المنبهات البيئية مثل الضوء ودرجة الحرارة والرطوبة وغيرها تأثير موجب علي معدل افراز هذا الهرمون (تزيده) وذلك من خلال تأثيره علي العين التي تنقل فعل هذه المؤثرات عن طريق الاعصاب المستقبلية الي الجهاز العصبي المركزي ثم الي الهيبوثالاماس التي تنبه النخامية المتوسطة لإفراز ال MSH.

٨ - هرمون البيتا ليبوتروپين : (β - LPH) - 8 Bita Lipotropin

هناك صورتين من الليبوتروپين هما (بيتا ، جاما) (β -LPH and γ -LPH) ويتكون البيتا ليبوتروپين من ٩١ حمضا أمينيا بتتابع أوضحناه عند الكلام عن ال (MSH) يمكن الرجوع اليه . ويحدث انشقاق (Cleavage) في هذا الهرمون عند أماكن محددة بواسطة فعل إنزيمات ال Endopiptidases حيث تتكون مركبات هرمونية نبيها في الجدول التالي :

مكان حدوث الانشقاق في حزيء البيتا ليبوتروپين	المركب الهرموني المتكون
من الحمض الأميني رقم ١ : ٥٨	جاما ليبوتروپين γ - Lipotropin
من الحمض الأميني رقم ٤١ : ٥٨	بيتا ميلانوتروپين β - MSH
من الحمض الأميني رقم ٦١ : ٦٥	مت أنكفالين Met - Enkephalin
من الحمض الأميني رقم ٦١ : ٩١	بيتا أندورفين β - Endorphin

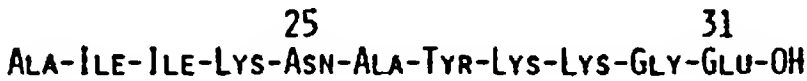
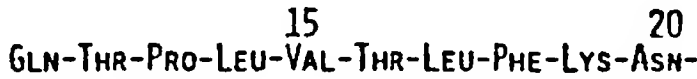
ويوضح الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية في حزيء البيتا ليبوتروپين .



9 - Beta - Endorphin:

٩ - هرمون البيتا إندورفين :

نبين فيما يلي تتابع الأحماض الأمينية في جزيء البيتا إندورفين الأدمي الناتج أيضا من إنشقاق في جزيء البيتا ليوترويين ليكون الجاما ليوترويين والبيتا إندورفين .



ولا يفوتنا أن نعيد إلى الأذهان ما سبق لنا قوله من تتابع الأحماض الأمينية في جزيء كل من البيتا ليوترويين والبيتا إندورفين نقلا عن Li أيضا من كتابه المعنون بـ (التأثيرات البيولوجية للهرمونات) والمنشور عام ١٩٨٢ .

ولقد زاد الإهتمام في السنوات القليلة الماضية بهذا الهرمون والمركبات الناتجة من تحلله حيث أظهرت المعلومات المتاحة لنا في هذا المجال تكون كل من البيتا ليوترويين وهرمون ال (ACTH) من شفرة وراثية واحدة (الناتجة من تتابع خاص للنوكليوتيدات علي ال DNA) . كما لوحظ إفراز كلا الهرمونين معا وفي وقت واحد من النخامية الغدية كاستجابة لحدوث الاجهاد (stress) . وحديثا جدا أمكن إثبات أن هرمون البيتا ليوترويين والبيتا إندورفين يعملان ربما بطريق مباشر لتنبيه إفراز البرولاكتين الذي قد يكون له تأثير واضح في التأقلم علي تأثير أي إجهاد حاد . حيث قد يظهر البرولاكتين بعض التأثيرات المشابهة كزيادة الجلوكوز في الكبد.

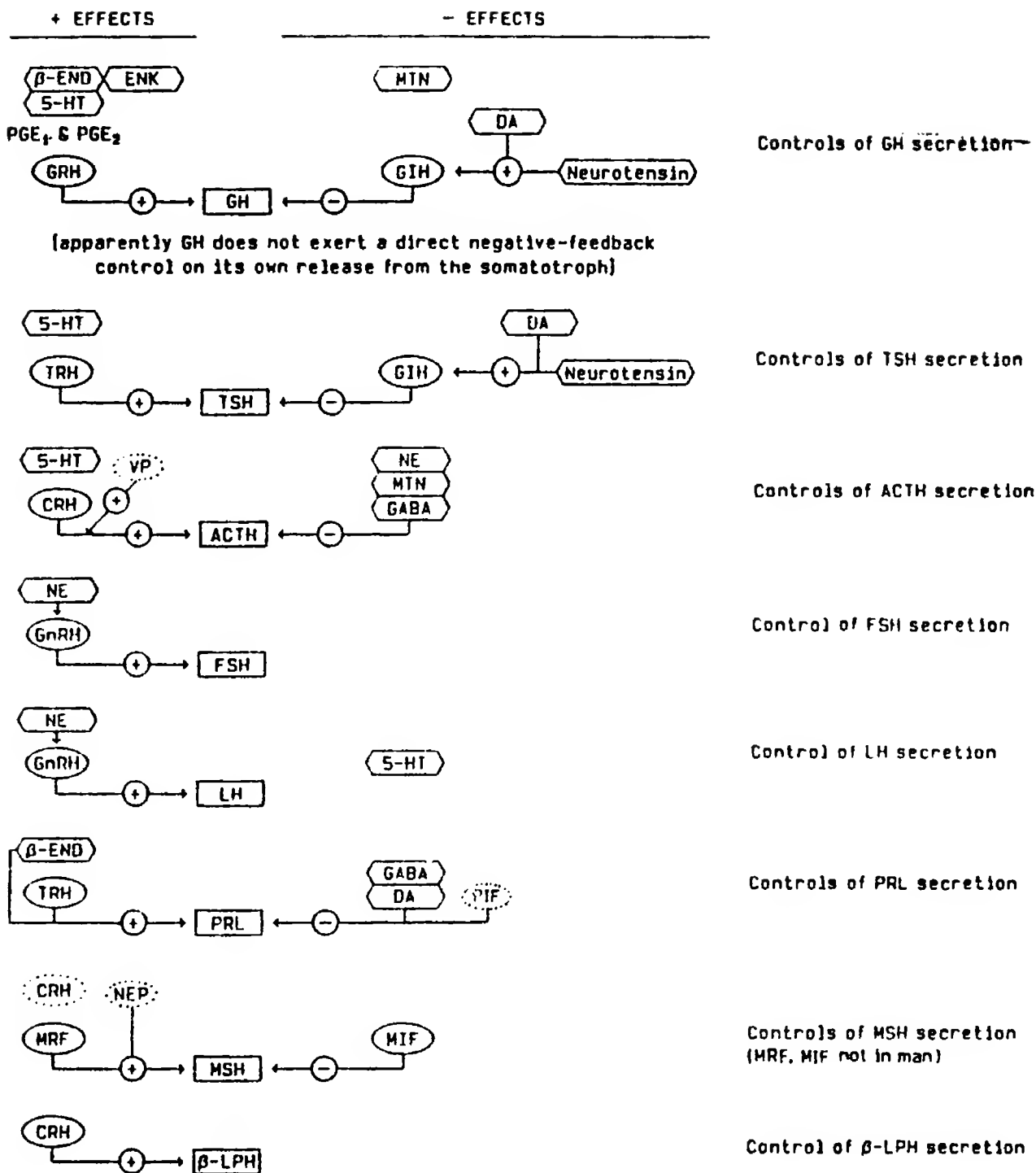
دور الببتا إندورفين في حالات حدوث الإجهاد :

لقد إكتشف إفراز كل من الببتا إندورفين وال (ACTH) من النخامية الغدية كإستجابة لتعرض الحيوان لأي إجهاد . كما يزيد إستئصال غدة فوق الكلية من إفراز هذين الهرمونين مما يدل علي أنه قد يكون للكورتيزول دور إغذائي عكسي مثبت لإفراز كلا الهرمونين وبالتالي قد يكون للببتا إندورفين دور في ميكانيكية التأقلم لأي إجهاد متعاوناً في ذلك مع هرمون ال (ACTH) . ويتم إفراز هذين الهرمونين كإستجابة لفعل هرمون الهيبوثالاماس المنبه لإفراز هرمون ال (ACTH) والمعروف بإسم Corticotropin releasing hormone (CRH) وهو ما يؤكد إرتباط الهرمونين في ميكانيكية تأثيراتهما وكونهما منتجات شفرة وراثية واحدة .

وتأكيداً لما سبق ذكره فقد وجد أن الحقن بالجلوكوكورتيكويدات المختلفة مثل الديكساميثازون (Dexamethasone) يثبط إفراز كل من الببتا إندورفين وال (ACTH) وقد يكون التأثير المثبط للحلوكوكورتيكويدات في هذه الحالة عن طريق تثبيط تكوين الحمض النووي الريبوسومي الرسول (mRNA) الخاص بتكوين كل ما ال (ACTH) والببتا إندورفين .

عوامل تنظيم إفراز هرمونات النخامية الغدية الرئيسية

يتم التنظيم المركزي لهرمونات الجزء القاعدي Pars distalis من النخامية بواسطة عوامل أو هرمونات الإفراز التي تفرزها الهيبوثالاماس . Hypothalamic releasing hormones بالإضافة لفعل بعض الناقلات العصبية Neurotransmitters التي تفرز من أجزاء متعددة من الجهاز العصبي المركزي . ونلخص في الشكل التالي بعض العوامل الرئيسية التي لها دور هام في تنظيم إفراز هرمونات النخامية القاعدية والتي تنحصر إما في هرمونات الهيبوثالاماس الإفرازية والتي أحطناها بدائرة بيضاوية الشكل أو في الناقلات العصبية التي أحيطت بإطار سداسي الشكل كما رمز بالعلامة (-) لتلك العوامل ذات التأثير المثبط وبالعلامة (+) للعوامل ذات التأثير المنشط أو المنبه للإفراز .



ENK = Enkephalin - DA = Dopamin - MNT = Melatonin
 5 HT = Serotonin - NE = Norepinephrine - MRF = Melanocyte hormone releasing factor - MIF = Melanocyte hormone releasing - inhibiting factor

منظمات إفراز هرمونات النخامية الغدية (الأمامية)

يقع معدل إفراز هرمونات النخامية الغدية المختلفة تحت التأثير المنظم لهرمونات أو عوامل الإفراز التي تقوم الهيبوثالاماس بإفرازها بجانب تأثيرها بمنظمات أخرى يمكن إجمالها في الجدول التالي :

Anterior pituitary hormone	Releasing factors		Other regulators	
	+	-	+	-
Growth hormone (GH)	GHRH (somatotropin)	GIH (somatostatin)	Insulin β-Endorphin Serotonin PGE ₁ PGE ₂ Acetylcholine (lowers GIH) Hypoglycemia (mediated by norepinephrine or serotonin)	Melatonin Dopamine Norepinephrine (releases GIH) Neurotensin (releases GIH)
Thyrotropin-stimulating hormone (TSH)	TRH		Histamine (stimulates TRH release) Norepinephrine (stimulates TRH release) Dopamine (stimulates TRH release)	Serotonin (inhibits TRH release) GIH (inhibits TRH release)
Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)	CRH		Serotonin (stimulates CRH release) Epinephrine	Melatonin GABA ^a Norepinephrine
Follicle-stimulating hormone (FSH)	GnRH		GnRH(?) (dopamine?)	Melatonin (stimulates GnRH release) Norepinephrine (stimulates GnRH release) Acetylcholine (stimulates GnRH release) Thymosin (stimulates GnRH release)
Luteinizing hormone (LH)	GnRH	GnRH(?) (dopamine?)	Norepinephrine (releases GnRH) Thymosin (stimulates GnRH release)	Serotonin (may act on anterior pituitary)
Prolactin (PRL)	TRH(?)	PIF(?) (dopamine?)	β-Endorphin Suckling (mediated by serotonin) Hypoglycemia (mediated by serotonin)	GABA ^a GIH (inhibits TRH release)
β-Lipotropin (β-LPH) and β-endorphin	CRH (same regulation as for ACTH)			
Melanocyte-stimulating hormone (MSH)	CRH (same regulation as for ACTH) ^b			

^a γ-Aminobutyric acid.

^b MSH usually is secreted from intermediate pituitary under controls different from CRH

إلا أنه يجب التنويه إلى أن معلومات هذا الجدول إنما رتبت حسب آخر تصور علمي وما زالت تلك المعلومات ناقصة حتي الآن حيث تتزايد يوماً بعد يوم المعلومات الخاصة بمعرفة منظمات إفراز هرمونات الهيبوثالاماس الإفرازية وهرمونات النخامية الغدية المنبهة لمختلف غدد الجسم . فأحياناً ما يلاحظ لمنظم معين تأثير خاص خارج الجسم (in vitro) مخالفاً لتأثيره داخل الجسم (in vivo) . غير أن المعلومات الواردة في الجدول السابق إنما تعطي مثلاً علي مدي تعقد عمليات إفراز هرمونات الهيبوثالاماس والنخامية الغدية .

ونود في هذا المقام من أن نلفت النظر إلى أننا قد بينا كل من العوامل ذات التأثير المنبه والأخري ذات التأثير السالب ذاكرين أسماء تلك العوامل كاملة مقرونة برموزها المختصرة والمتعارف عليها في الأوساط العلمية وباللغة اللاتينية إقتناعاً منا بعدم جدوي ترجمة تلك الأسماء بالعربية حتي يتعود القارئ عليها بهذه اللغة مما يكون له أكبر الفائدة له عند رغبته في الإستزادة العلمية في هذا المجال عندما يلجأ إلى المراجع العلمية الأجنبية حيث يندر بل ينعدم - علي حد علمنا - وجود أي مرجع باللغة العربية في هذا المجال . والأمل معقود علي مجمع اللغة العربية المصري - لعراقته - والمجامع اللغوية المماثلة في مختلف الدول العربية والمؤتمرات العلمية العربية لوضع أسس التسمية العربية لمختلف المصطلحات لهذا العلم بطريقة يتفق عليها جميع العلماء العرب .

هرمونات النخامية العصبية (الخلفية)

Posterior Pituitary Hormones

تفرز النخامية الخلفية في كل من ذكور وأنثى الحيوانات الراقية هرمونان مهمان هما

(١) الفازوبرسين **Vasopressin (VP)** : أو الهرمون المانع لإدرار البول كما يسمى

في بعض الأحيان **Antidiuritic Hormone (ADH)**

(٢) الاوكسيتوسين **Oxytocin (OT)** : وهو في الإناث ذو تأثير كعامل نزول اللبن من الضرع .

وكلا الهرمونين غير بيتيدي **Non peptides** شديدي الارتباط معا من الناحية التركيبية

مما يعطي إنطبعا علي أنهما يتكونان من تركيب عاملي واحد **Same ancestral gene** .

ويتلخص التأثير الأساسي للميزهرمون ال (VP) في تنبيه إعادة امتصاص الماء

خلال الأنبيبات الكلوية البعيدة **distal tubular kidney** . ويتأكد هذا التأثير لأنه عند غياب

هذا الهرمون تزيد كمية البول المتكونة خلال اليوم بشكل كبير حتي أنه يمكن جمع أكثر من

٢٥ لترا من البول شديد التخفيف خلال ال ٢٤ ساعة . وعليه فيتوقف معدل إفراز هذا

الهرمون علي مدي الحاجة للحفاظ علي إسموزية بلازما الدم داخل حدود معينة وهي حدود

الثبات الذاتي **Homeostasis** وبالأخص عند زيادة تركيز أيونات الصوديوم الناتجة من زيادة

معدل امتصاص كلوريد الصوديوم . ويزيد إفراز هرمون ال (VP) أيضا عند انخفاض حجم

الدم أو ضغطه . ويرتبط موضع أو مكان تخليق هذا الهرمون في الهيبوثالاماس - علي ما يبدو -

إرتباطا وثيقا بمواضع مستقبلات الإسموزية **Osmopreceptor Sites** والتي تشعر بأي تغير في

تركيزات الإلكتروليتات في الدم حيث تعطي الإشارة لإفراز الهرمون من عند النهايات العصبية

في النخامية الخلفية . وترتبط مستقبلات الإسموزية هذه بمركز العطش في الهيبوثالاماس

ويتفاعل الهرمون مع ما يسمى بنظام الرينين انجيوتنسين renin-angiotensin system وكلها عبارة عن وسائل الجسم لتنظيم التوازن المائي water balance به .

ومن جهة أخرى يتميز دور ال (OT) بكونه أقل وضوحاً أو تحديداً . فيلعب في الإناث دوراً كبيراً في نزول اللبن من الضرع لتغذية الرضيع . كما يسبب انقباض عضلات الرحم للمساعدة في تسهيل عملية الولادة عند نهاية فترة الحمل . ويجدر بنا أن نشير إلى وجود بعض العوامل المانعة لتأثير هرمون ال (OT) على عضلات الرحم أثناء الحمل .

ولقد لوحظت بعض التأثيرات المشتركة لكل من ال (VP) وال (OT) حيث يمكن لهرمون ال (VP) من تنبيه انقباض عضلات الرحم في الإنسان كما أنه يمكن أن ينبه نزول اللبن من الثدي إلى حد ما . وتختلف طبيعة المنبه الذي يسبب إفراز أي من الهرمونين مما يؤكد إلى حد ما أن هرمون واحد منهما يفرز كاستجابة لحاجة معينة . هذا ويمكن توقع اشتراك أو تشابه النشاط البيولوجي للهرمونين نتيجة للتشابه الكبير في تركيبهما الجزيئي كما يؤدي وجود التشابه التركيبي إلى تماثل إستجابة كل من الهرمونين لبعض التنبهات . وفي المقابل لوحظ تضاد بين بعض تأثيرات الهرمونين . فبينما ترفع الجرعات العلاجية من ال (VP) ضغط الدم فإن هرمون ال (OT) يخفض ضغط الدم بدرجة بسيطة . وبالمثل لوحظ نفس الاتجاه التأثيري للهرمونين على انقباض الشرايين التاجية . فبينما يسبب ال (VP) انقباض الشرايين التاجية يسبب هرمون ال (OT) إنبساطها . ورغم أن التأثير الأساسي والرئيسي للـ (VP) هو تثبيط إدرار البول فإن للـ (OT) إمكانية إظهار نفس التأثير .

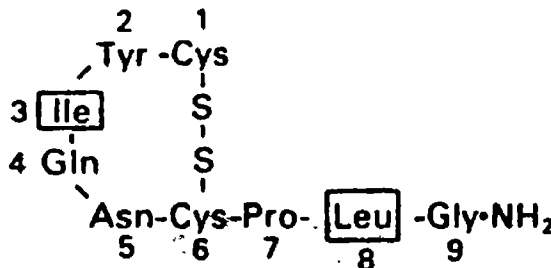
ومما يجدر الإشارة إليه أن للـ (OT) مكانة خاصة كبشير لتكوين بعض الببتيدات ذات النشاط البيولوجي من الجهاز العصبي المركزي . كما إتضح أن للـ (VP) دوراً في إفراز

هرمون ال (ACTH) بينما لد , (OT) - في بعض أجناس الحيوانات - دورا في تكوين كل من عاملي إفراز (MSH) وتنشيط (MIH) الهرمون المنبه للخلايا المولدة للصبغات. وعليه فيرجح أن يكون هناك ميكانيكية خاصة لتوزيع الأدوار بين كل من ال (VP) وال (OT) في تكوين عوامل الإفراز وبعض النواتج البيولوجية النشطة من الجهاز العصبي المركزي وتخزينها في النهايات العصبية للهيونثالاماس في النخامية العصبية .

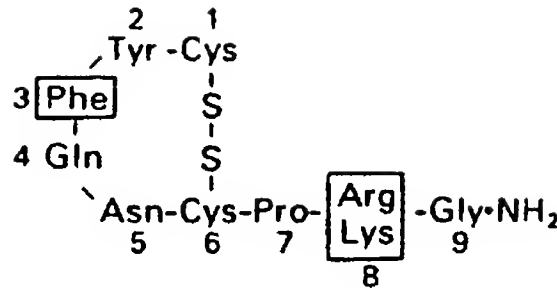
وفي النهاية يجدر بنا أن نشير أن دور ال (OT) في ذكور الحيوانات غير واضح حتي الآن إلا أنه عندما يتم تعيين تأثيرات جديدة لهذا الهرمون علي الأنسجة المشتركة بين الذكور والإناث فانه عندئذ سيتضح دور هذا الهرمون في الذكور .

التركيب الكيميائي لهرمونات النخامية العصبية (الخلفية) النشطة والبديلة :

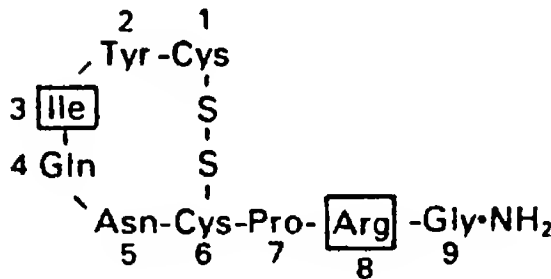
يعتبر هرمون الاوكسيتوزين (OT) والفازوبرسين (VP) أهم المكونات الأساسية لمستخلص النخامية العصبية المعروفة بإسم البتيوترين (Pituitrin) ويتشابه كلا الهرمونين السابقين الذكر في تركيبهما الكيميائي لدرجة كبيرة حيث يتكون كل منهما من حلقة من ستة أحماض أمينية وذيل من ثلاثة أحماض أمينية كما يتضح مما يأتي :



الاوكسيتوزين Oxytocon



أرجنين / ليسين فازوبرسين Arg/Lys Vasopressin



أرجنين فازوتوزين Arg Vasotocin

هذا ويوجد الأوكسيتوزين بمعدل (50 mU) في الأنوية فوق بصرية supraoptic والجاربطنية Paraventricular بينما يوجد الأرجنين / ليسين فازوبرسين بمعدل (200 mU) في النواه فوق بصرية وبمعدل (80 mU) في النواة الجاربطنية. أما تركيب الأرجنين فازوتوزين فهو التركيب القديم المشكوك في وجوده في الغدة الصنوبرية pineal gland . ويجدر بنا في هذا الصدد من أن نسرد الملاحظات التالية عن العلاقة التركيبية والوظيفية لهذه التراكيب الهرمونية :

(١) لا يمثل الحمض الأميني الواقع عند النهاية الحرة للأوكسيتوزين وهو الحمض رقم (١) أي أهمية من حيث النشاط الحيوي للهرمون حيث لوحظ أن مركب Deaminooxytocin أكثر نشاطا من الناحية الحيوية عن الأوكسيتوزين نفسه .

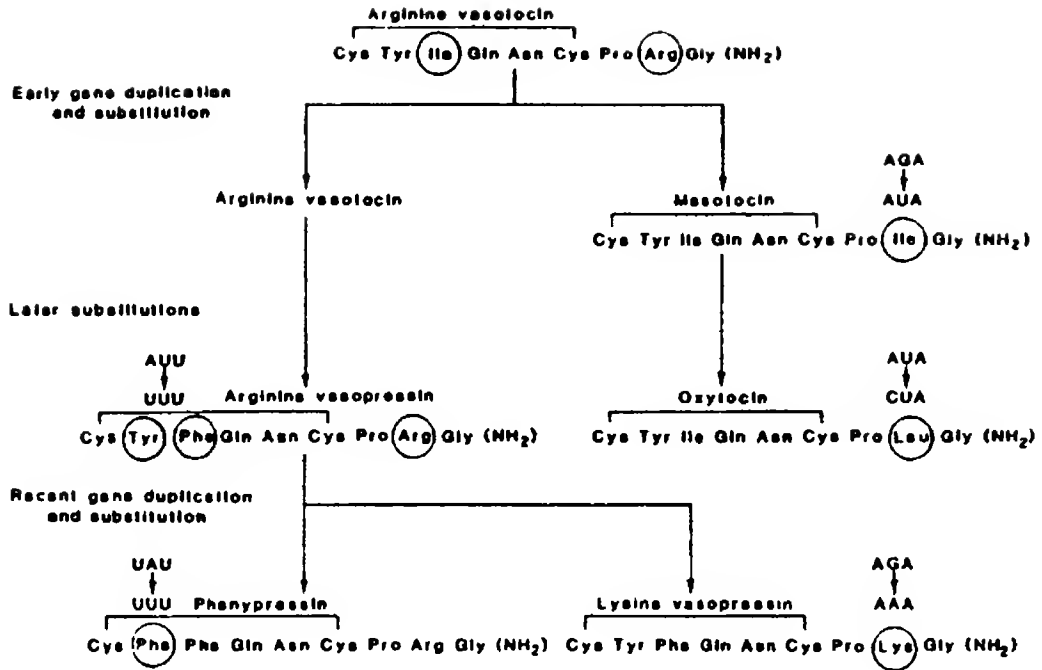
(٢) يؤدي إستبدال الليوسين (Leucine (Ile) الموجود علي الموقع رقم (٨) في هرمون الأوكسيتوزين بالأيزوليوسين (Isileucine (Ile إلى تقليل درجة نشاط الهرمون البيولوجية .

(٣) يفقد الأوكسيتوزين نشاطه الحيوي تماما إذا إستبدل الجلوتامين (Glutamine (Glu الموجود علي الموقع رقم (٤) بـ حمض الجلوتاميك (Glutamic acid .

(٤) يعتبر الأرجنين (Arg) وهو الحمض الأميني رقم (٨) الواقع علي السلسلة الجانبية لهرمون الأرجنين فازوبرسين (Agr - Vasopressin (AVP أساسا لإكساب الهرمون القدرة أو النشاط المانع لإدرار البول . وهو ما يعلل إختلاف طبيعة النشاط الحيوي بينه وبين الأوكسيتوزين .

(٥) يمثل الإختلاف في الحمض الأميني رقم (٣) بين كل من الهرمونين أساسا آخر لإختلاف تأثيراتهما البيولوجية .

وتوضح الشكل السابق أيضا تركيب هرمون الأرجنين فازتوزين Arginine Vasotocin (AVT) الذي قد يوجد في الغدة الصنوبرية Pineal gland . وعند مقارنة هذا الهرمون (AVT) بهرمون الأوكسيتوزين والأرجنين فازوبرسين يتضح لنا إشتراكهما مع الأوكسيتوزين في إحتواء كل منهما علي الحمض الأميني الأيزوليوسين (Ile) علي الموقع (٣) كما يشترك مع الأرجنين فازوبرسين في إحتواء كل منهما علي الأرجنين (Arg) علي الموقع رقم (٨) . وهرمون ال (AVT) نشط جدا في تنظيم الوظائف التناسلية بصفة خاصة ويبدو أنه من الأسلاف الطبيعية لكل من الفازوبرسين والأوكسيتوزين وهو ما يوضحه الشكل التالي الذي يبين التطور التكويني لهما من الأرجنين فازوتوزين Arginine vasotocin .



من ذلك يلاحظ أن للتدييات المقدرة علي إنتاج هرموني النخامية العصبية عن طريق التضاعف العاملي Gene duplication إلا أنه قد يحدث بعض الطفرات عند التكوين الهرموني في الغدة ينتج عنه تغيير في الشفرة الوراثية التي تؤثر علي تغيير حمض أميني واحد في التتابع التكويني للأحماض الأمينية عند تكوين الهرمون الببتيدي . ولقد أوضحنا في الرسم التغيير المحتمل في الشفرة الوراثية (في تتابع النيوكليوتيدات علي الأحماض النووية ال DNA وال mRNA الغير لحمض أميني إلي حمض أميني آخر والذي أحطناه بدائرة تميزا له .

ولقد أمكن حديثا إكتشاف مركبين في الغدة الصنوبرية أعطي لهم إسم النيوروفيسينات (Nps) Neurophysins وهي مركبات بروتينية تتكون في الغالب من تركيب عاملي واحد مثل الفازوبرسين والأوكسيتوزين اللذان يتكونان في الهيبوثالاماس . ولهذه المركبات دور أساسي أثناء عملية إنتقال كل من الفازوبرسين والأوكسيتوزين من أماكن تخليقها الطبيعي في أنوية الهيبوثالاماس إلى النخامية العصبية ثم إلى خلاياهما المستهدفة عبر الدورة الدموية .

التفاعل بين هرمونات النخامية العصبية والجانب النشط للنيوروفيسينات:

تنتقل هرمونات النخامية العصبية من أماكن تكوينها في الخلايا العصبية لأنوية الهيبوثالاماس الخاصة علي طول محاور تلك الخلايا المستولة عن إنتاجها إلى أسفل حيث النخامية العصبية . ويتحد كل هرمون منها - أثناء عملية الإنتقال هذه - مع مركب بروتيني خاص به يعرف بالنيوروفيسين (NP) Neurophysin مكونا مركبا من الهرمون والنيوروفيسين المتحد معه . ويتحد الأوكسيتوزين بال (NPI) مكونا مركب (OT - NPI) بينما يتحد الفازوبرسين مع ال (NPII) مكونا مركب (VP - NPII) .

ويتراوح الوزن الجزيئي للـ (NP) ما بين ٩٥ : ١٠٠ ألف . ويتشابه الـ (NPI) مع الـ (NPII) إلى حد كبير . ويمكن لأي من الفازوبرسين أو الأوكسيتوزين من أن يتحد مع أي منها خارج الجسم (in vitro) . وتحتوي النيوروفيسينات (Nps) في بعض الأحيان علي لبيدات - متحدة معه إتحادا غير تساهمي (noncovalantly) - مثل الكولستيرول (cholesterol) والفوسفاتيديل كولين (phosphatidylcoline) والفوسفاتيديل أيثانولامين (phosphatidylethanolamine) والفوسفاتيديل سيرين (phosphatidylserene) والأسفنجوميلين (sphingomylen) . إلا أن دور هذه اللبيدات غير واضح حتي الآن .

وتزداد فترة نصف العمر half life لكل من الأوكسيتوزين والفازوبرسين بشكل كبير عند إتحادهما بالـ (NP) في الدم حيث تطول من ٣ دقائق إلى حوالي ١٠ : ٢٠ دقيقة . وربما يؤدي إتحاد الهرمون مع الـ (NP) الخاص به إلى ثبات الهرمون داخل الغدد العصبية المفرزة له إلا أنه يقل هذا التأثير عند إفراز الهرمون في الدم .

ويبين الشكل التالي تتابع الأحماض الامينية في جزئ بعض الـ (NPs) .

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Bovine II	Ala	Met	Ser	Asp	Leu	Glu	Leu	Arg	Gln	Cys	Leu	PRO	CYS	GLY	PRO	GLY	GLY	LYS	GLY	ARG
Porcine III																				
Porcine I																				
Bovine I	___Val Leu___Asp Val___Thr___																			
Porcine II	___Val Leu___Asp Val___Lys___																			
Bovine II	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Bovine II	CYS	PHE	GLY	PRO	SER	ILE	CYS	CYS	GLY	ASP	GLU	Leu	Gly	Cys	Phe	Val	Gly	Thr	Ala	Glu
Porcine III																				
Porcine I																				
Bovine I																				
Porcine II																				
Bovine II	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
Bovine II	Ala	Leu	Arg	Cys	Gln	Glu	Glu	Asn	Tyr	Leu	Pro	Ser	Pro	Cys	Gln	Ser	Gly	Gln	Lys	PRO
Porcine III																				
Porcine I																				
Bovine I																				
Porcine II																				
Bovine II	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
Bovine II	CYS	GLY	SER	GLY	GLY	ARG	CYS	ALA	ALA	ALA	GLY	ILE	CYS	CYS	ASN	ASP	GLU	Ser	Cys	Val
Porcine III																				
Porcine I																				
Bovine I	___Ser Pro Asp Gly___His																			
Porcine II	___Glu___Pro Asp Gly___Arg																			
Bovine II	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95					
Bovine II	Thr	Glu	Pro	Glu	Cys	Arg	Glu	Gly	Ile	Gly	Phe	Pro	Arg	Arg	Val					
Porcine III	___Ala Ser___Leu___Ala																			
Porcine I	___Ala Ser___Leu																			
Bovine I	Glu Asp___Ala___Asp Pro Glu Ala Ala___Ser Leu Gln																			
Porcine II	Phe Asp___Ala___Asp Pro Glu Ala Thr___Ser Gln																			

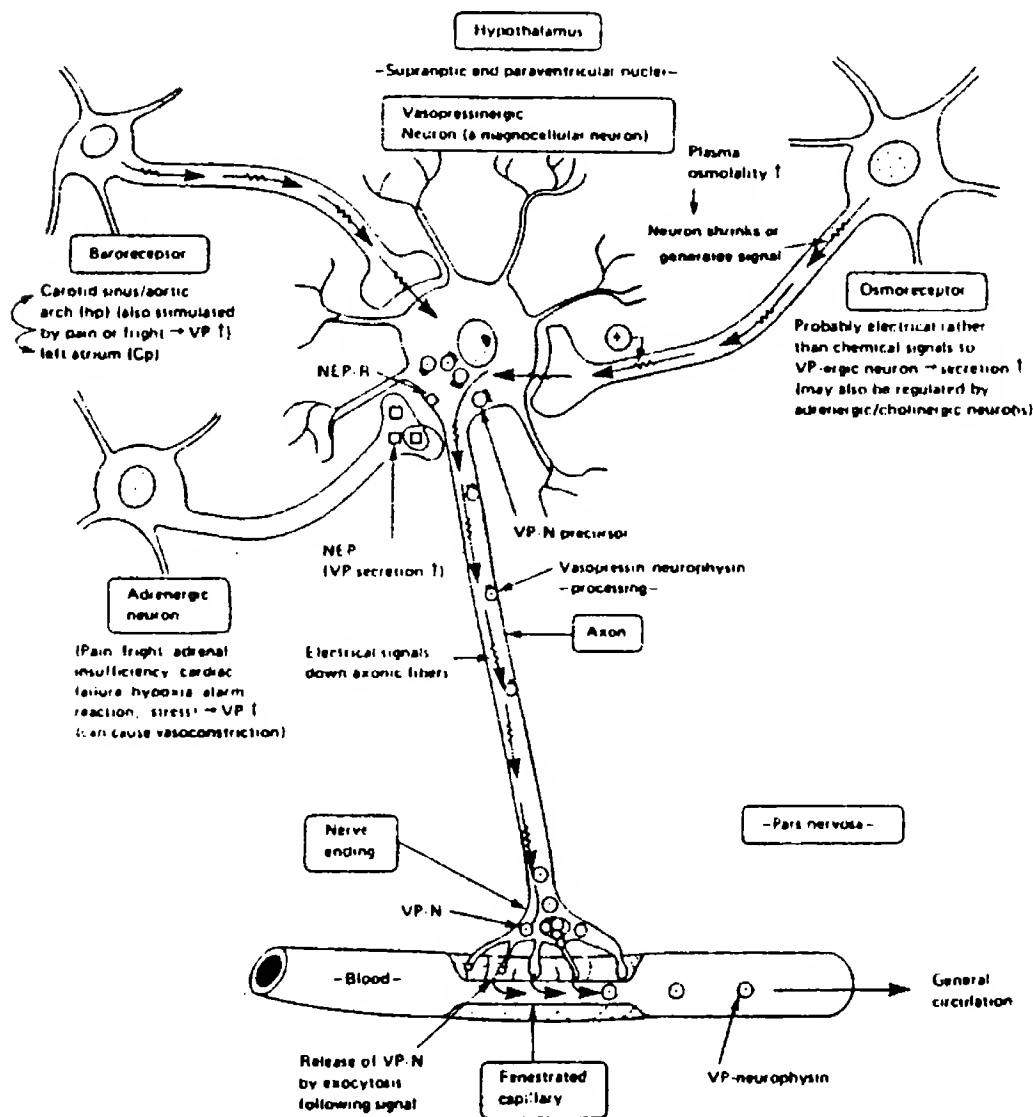
وقد تم كتابة هذا التابع بالكامل في الـ (NPII) البقري (Bovine) أما تتابع الـ (NPs) الأخرى فيختلف عن التابع في الـ (NPII) البقري في المواضيع المبينة فقط أما التطابق في تتابع الأحماض الأمينية فتم الإشارة إليه بخط مستقيم . وتبين من هذا الشكل درجة التشابه والاختلاف بين كل من الـ (NPI) والـ (NPII) في الأبقار (Bovine) أو الخنازير (Borcine) .

تكوين وإفراز هرمونات النخامية العصبية :

يتم تكوين كل من الفازوبرسين والأوكسيتوزين في أجسام الخلايا العصبية الموجودة في الهيبوثالاماس . حيث يتم تكوين كل من هذين الهرمونين والبروتين الخاص به (NP) داخل نوع محدد من الخلايا العصبية في الهيبوثالاماس . وتقع أجسام الخلايا العصبية المكونة للأوكسيتوزين أساسا في نواة الهيبوثالاماس الجاربطنية Paraventricular nucleus . بينما تقع أجسام الخلايا العصبية المكونة للفازوبرسين أساسا في نواة الهيبوثالاماس الفوق بصرية Supraoptic nucleus . إلا أنه يوجد من الدلائل لدي البعض ما يدعو إلى الاعتقاد بأن كلا النوعين من الخلايا العصبية الموجودة في أي من الأنوية المذكورة في الهيبوثالاماس القدرة على إنتاج أي من الهرمونين السابقين الذكر . إلا أن ذلك غير مؤكد خصوصا عندما نضع في الاعتبار اختلاف التنبهات العصبية وانتقالها عن طريق خلايا عصبية متوسطة إلى نوعي خلايا الهيبوثالاماس لإتمام تكوين وإفراز كل هرمون علي حده .

ويمثل الشكل التالي تصور للخلايا العصبية المكونة لهرمون الفازوبرسين وكيفية إتمام الإشارات العصبية لها وتنظيمها بواسطة الخلايا العصبية الوسيطة interneurons والتي تشمل مستقبلات الإسموزية osmoreceptors والتي تمثل ميكانيكية الإشارة العصبية الموجبة . وقد تكون الإشارات الكهربائية الصادرة من مستقبل الإسموزية هذه إما موجبة أو سالبة on or off

حسب درجة أسموزية السوائل الخلوية الخارجية . ومن هذا الشكل يمكن ملاحظة تخليق هرمون الفازوبرسين في جسم الخلية العصبية حيث تنتقل بعد تخليقه إلى أسفل عن طريق محور الخلية الذي يمتد من الهيونثالاماس حتي نهاية العصب في النخامة العصبية.



ومما يجدر الإشارة إليه أنه يمكن تنبيه إفراز ال VP- NPII بصفة خاصة عند المعاملة بالنيكوتين الذي يقوم بتنظيمه المستقبل الكولييني cholinergic receptor كما يتم إفراز ال VP- NPI بواسطة مستقبل الأسموزية Osmoreceptor ربما عن طريق الخلايا العصبية الوسطية ذات الحساسية الشديدة لتركيز أيونات الصوديوم في السوائل المحيطة بها حيث تنكمش محتوياتها الخلوية نتيجة لارتفاع تركيزات الأملاح مما يؤدي إلى تكوين إشارة كهربية أو كيميائية تنتقل إلى الخلايا المفرزة للفازوبرسين vasopressinergic neuron وقد تنتقل هذه الإشارة إلى أسفل محور تلك الخلايا العصبية حيث تؤدي هذه الإشارة إلى إفراز ال VP- NPII خارج الخلية . هذا وقد تحول خلايا عصبية وسطية أخرى إشارات كيميائية أو كهربية من مستقبلات ضغط الدم baroreceptors الموجودة في الجيب السباتي carotid sinus والقوس الأورطي aortic arch والأذين الأيسر left atrium إلى الخلايا العصبية المفرزة للفازوبرسين حيث يتم إفراز الهرمون متحدا مع بروتينه علي صورة VP- NPII فيخترق جدر الشعيرات الدموية المجاورة لتصل إلى الدورة الدموية الرئيسية .

وعند نقطة معينة ينفصل هرمون ال VP عن المركب VP- NPII ويبقى الهرمون حرا في الدم إلى أن يصل إلى الخلية المستهدفة فيرتبط بمستقبله علي الغشاء الخلوي لتلك الخلية . ويعمل هرمون الأوكسيتوزين في تكوينه وإفرازه وانتقاله بنفس الخطوات السابق ذكرها إلا أن الخلايا العصبية المفرزة له تكون أكثر إنتشارا في النواة الجاربطنية عنه في النواة الفوق بصرية.

التأثيرات الحيوية لهرمون الفازوبرسين

أولاً : دور الفازوبرسين (VP) أو الهرمون المانع لأدرار البول (ADH) في

تنظيم سوائل الجسم:

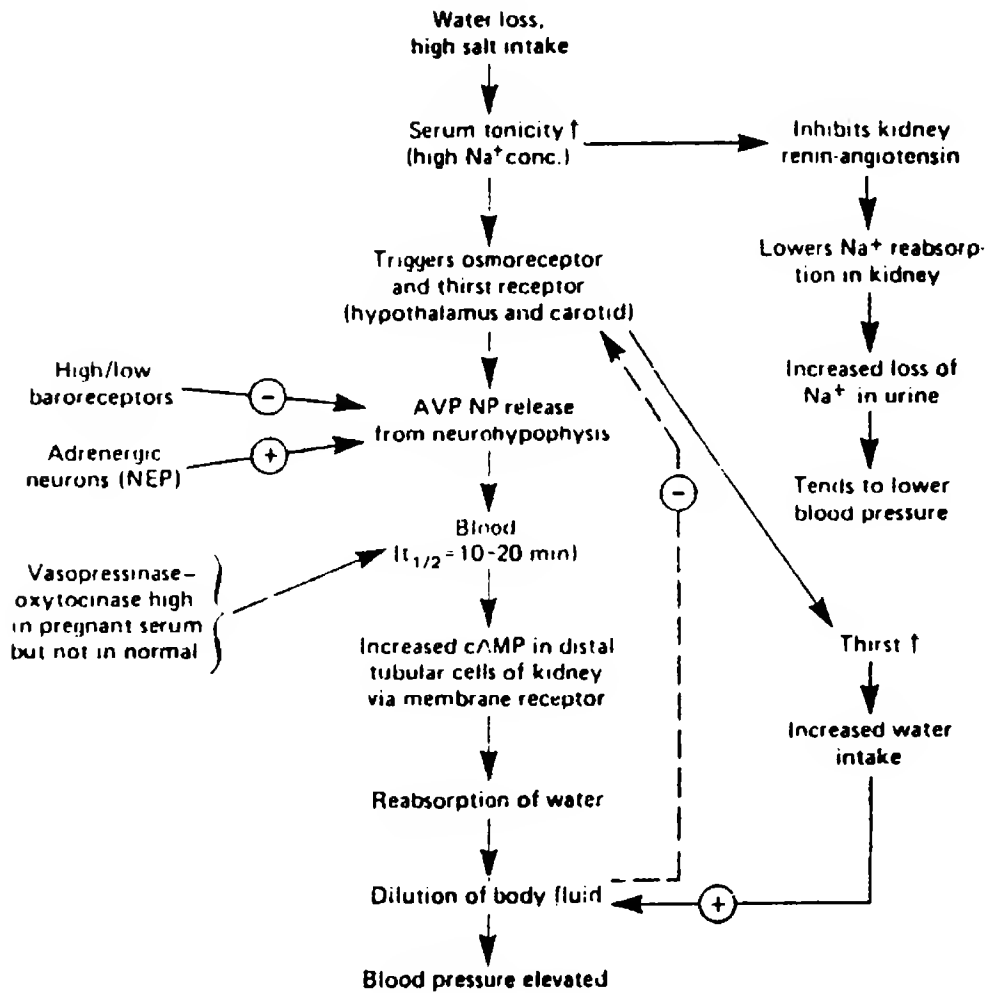
إن الدور الأساسي والرئيسي للأرجنين فازوبرسين (Arginine vasipressin (AVP هو تثبيط إدرار البول (تقليل فقد الماء عن طريق البول) ويتم هذا التأثير من خلال تأثيرات الهرمون على مستقبلات غشاء الخلايا في الكلية . ويرفع الهرمون أيضاً ضغط الدم كما يحدث تقلص الشرايين التاجية في القلب coronary arteries . بالإضافة لذلك ينبه هرمون ال (AVP) إنقباض الأمعاء والرحم بالإضافة إلى إحداثه لتنبيه بسيط لنزول اللبن . وتتداخل الوظائف الأخيرتين مع الوظائف الرئيسية لهرمون الأوكسيتوزين . وتكون الإشارات العصبية المنبهة لإفراز الأوكسيتوزين - في معظم الأحيان - منفصلة عن تلك المسببة لإفراز ال (AVP) وتقاس مستقبلات الأسموزية إرتفاع أسموزية سIRM الدم أو إرتفاع تركيز أيونات الصوديوم في السIRM وهو ما يعبر عنه بـ Serum tonicity ويتم ذلك بإنكمش المحتوي الخلوي للخلايا العصبية المستقبلية للإسموزية Osmoreceptor neuron إلى الدرجة التي يتولد معها إشارات عصبية (كيميائية كانت أم كهربية) تنتقل إلى أسفل محور تلك الخلايا ثم إلى النهاية العصبية المتصلة بجسم الخلية العصبية المفرزة للفازوبرسين Vasopressinogenic neurone والتي تقوم بإفراز الفازوبرسين والبروتين الخاص به (VP and its NP) كإستجابة لهذا التأثير . وتسبب الإشارات الصادرة إلى مراكز الضغط baroreceptors والتي تنظم إفراز ال AVP - NP والصادرة في الحالات الإنفعالية إلى تثبيط إفراز AVP-NP ويؤدي ذلك إلى زيادة مؤقتة في عدد مرات التبول . ويمكن للنيكوتين والألم من أن يؤثر على مراكز الضغط في الجهاز العصبي المركزي حيث ينبه إفراز AVP-NP وإحداث تنبيهات أدرينية Adrenergic stimulation . ويعتبر المركب من الهرمون والبروتين الخاص به (VP-NP) ثابتاً إلى حد ما في الدم حيث تبلغ

فترة نصف العمر له والمقدرة تجريبيا بحوالي ١٠ : ٢٠ دقيقة يصل خلالها هذا المركب إلى الخلايا المستهدفة وهي خلايا الأنبيبات الكلوية البعيدة distal tubular cells حيث يتحرر الهرمون من بروتينه ثم يرتبط بمستقبله الخاص به علي غشاء تلك الخلايا المستهدفة فيعمل علي رفع الـ cAMP في خلايا الكلية مما يمكن إعتباره إشارة ثانوية تعمل علي فسفرة البروتينات في الكلية . ويستتبع ذلك زيادة معدل تحرك الماء من البول الموجود داخل تجويف تلك الأنبيبات إلى داخل الخلايا ثم إلى الفراغات بين خلوية فيؤدي ذلك جميعه الي تخفيف سوائل الجسم وزيادة ضغط الدم وتخفيف أسموزية . ونتيجة لحدوث كل هذه التغيرات أو التأثيرات تتوقف الإشارات الصادرة إلى الخلايا العصبية المفرزة للفازوبرسين . كما تؤدي زيادة أسموزية الدم إلى تنبيه مركز العطش في الهيبوثالاماس hypothalamic thirst center ذو الارتباط الوثيق بمستقبل الإسموزية الذي يعمل علي زيادة تناول الماء (الشرب) مما يؤدي إلى تخفيف سوائل الجسم . ويتواكب مع ذلك سابق أحساس الكلية بالزيادة الحادثة في أيونات الصوديوم مما يؤدي إلى تثبيط ميكانيكية حفظ تلك الأيونات فيزداد معدل إفرازها في البول فينخفض نسبتها في الدم وبالتالي ينخفض ضغط الدم .

وكما سبق أن ذكرنا فإن إعادة إمتصاص الماء من البول يتم عن طريق إنتقاله خلال الخلايا الطلاية المبطنة للأنبيبات الكلوية البعيدة kidney distal tubule . وتنقسم تلك الخلايا إلى نوعين : الأول يتميز بنفاذيته العالية للماء بينما يتميز القسم الثاني بإخفاض نفاذيته للماء بدرجة كبيرة ولذا تسمى بالخلايا الطلاية المحكمة أو الـ tight epithelia وتقع الأخيرة تحت تأثير الفازوبرسين حيث يعمل الهرمون علي تنبيه نفاذيتها للماء وإعادة إمتصاصه من البول مرة أخرى . ويمر الماء في هذا النوع من الخلايا - علي الأرجح - من خلال ثقوب مائية صغيرة Small aqueous pores تتكون علي الغشاء الخلوي لتلك الخلايا نتيجة لفعل هرمون الفازوبرسين . وهذه الخلايا بالإضافة لما تقدم ذات حساسية عالية لفعل هرمون الألدوستيرون

aldosterone الذي ينه إمتصاص الصوديوم .

ويمكن تصوير ما سبق في الشكل التالي الذي يلخص ميكانيكية تنظيم سوائل الجسم ودور كل من الأرحنين فازوبرسين (AVP - NP) والنورإبينفرين (NEP) في هذا المجال



ثانيا : تأثيرات الفازوبرسين علي خلايا الكبد :

يؤثر الفازوبرسين علي خلايا الكبد لتنشيط إنحلال الجليكوجين glycogenolysis . إلا أن الأهمية الفسيولوجية لهذا الفعل ما زالت غير مفهومة حتي الآن . ويزيد الـ (VP) من تكوين وإفراز الجلوكوز من الكبد عن طريق زيادة أيونات الكالسيوم في سيتوبلازم الخلية وزيادة معدل إمتصاص البوتاسيوم . فزيادة الجلوكوز يكون مصحوبا دائما بإنحلال الجليكوجين. ويمكن إيقاف أو منع هذا التأثير للفازوبرسين بواسطة مركب الفنتولامين phentolamine وهو عبارة عن عامل إيقاف الفا alfa blocking agent . ويتم تنبيه إنحلال الجليكوجين في الكبد بواسطة الفازوبرسين عن طريق تحريك أيونات الكالسيوم من مخازنه داخل الخلية (في الميتوكوندريا والشبكة الاندوبلازمية) وزيادته في السيتوبلازم. ويرجع تنبيه زيادة أيونات الكالسيوم في السيتوبلازم إلى تنشيط أنزيم الـ phosphorylase b kinase حيث يعمل علي تحرير الكالسيوم وزيادة إمتصاص البوتاسيوم في هذه الخلايا . وبتفاعل الفازوبرسين مع مستقبله علي غشاء الخلايا الكبدية مكونا رسالة ثانوية second messenger تسبب تحريك أيونات الكالسيوم علي الصورة التي أوضحناها. وبعثذ يدفع الكالسيوم الذي تم تحريكه من مخازنه في الخلية الكبدية (في الميتوكوندريا والشبكة الاندوبلازمية) إلى خارج تلك الخلايا عن طريق ميكانيكية خاصة في الغشاء الخلوي .

وينبه الفازوبرسين أيضا فسفرة حوالي إثني عشر بروتينا في الخلية الكبدية من ضمنها البيروفات كيناز والفوسفوريلاز Pyrovate kinase and Phosphorylase . ولا يؤثر الفازوبرسين علي الـ (AMP) الذي يعتبر رسالة ثانوية في تفاعلات مستقبلات بيتا) ولكن يبدو أن للفازوبرسين تأثير منه علي دورة الـ Phosphatidylinositol في خلايا الكبد . ذلك التأثير الذي يكون إما مرتبطا بتفاعل الفازوبرسين مع مستقبله أو مع عملية دفع أيونات الكالسيوم من مخازنه داخل الخلية الكبدية إلى خارجها .

ثالثا : علاقة الفازوبرسين بإفراز هرمون الـ (ACTH) :

نقد كان من المعروف لوقت قريب أن حقن الفازوبرسين عند نقطة معينة تمكنه من إيجاد طريق سريع للمحور التأثيري من الهيبوثالاماس والنخامية *hypothalamic-pituitary axis* يؤدي إلى تنبيه إفراز هرمون الـ (ACTH) من النخامية الغدية. وعليه يبدو أن يكون الفازوبرسين عاملا لإفراز الـ (ACTH) بالإضافة إلى هرمون الـ (CRH) من الهيبوثالاماس ويرجح أن يكون تأثير الفازوبرسين في هذا المجال هو في أنه يزيد من كفاءة هرمون الـ (CRH) علي تنبيه إفراز هرمون الـ (ACTH) عن طريق زيادة معدل تكوين الـ (AMP) والذي يعتبر الرسالة الثانوية لنقل تأثير الـ (CRH) إلى النخامية الغدية . ويزداد هذا التأثير إلى الضعف عندما يرتبط تأثير الـ (CRH) بتأثير الفازوبرسين . وليس للفازوبرسين أي تأثير منفصل علي درجة إفراز هرمون الـ (ACTH) حيث تنتج الرسالة الثانوية للفازوبرسين من تفاعله مع مستقبله الخاص به والذي يختلف عن مستقبل هرمون الـ (CRH) .

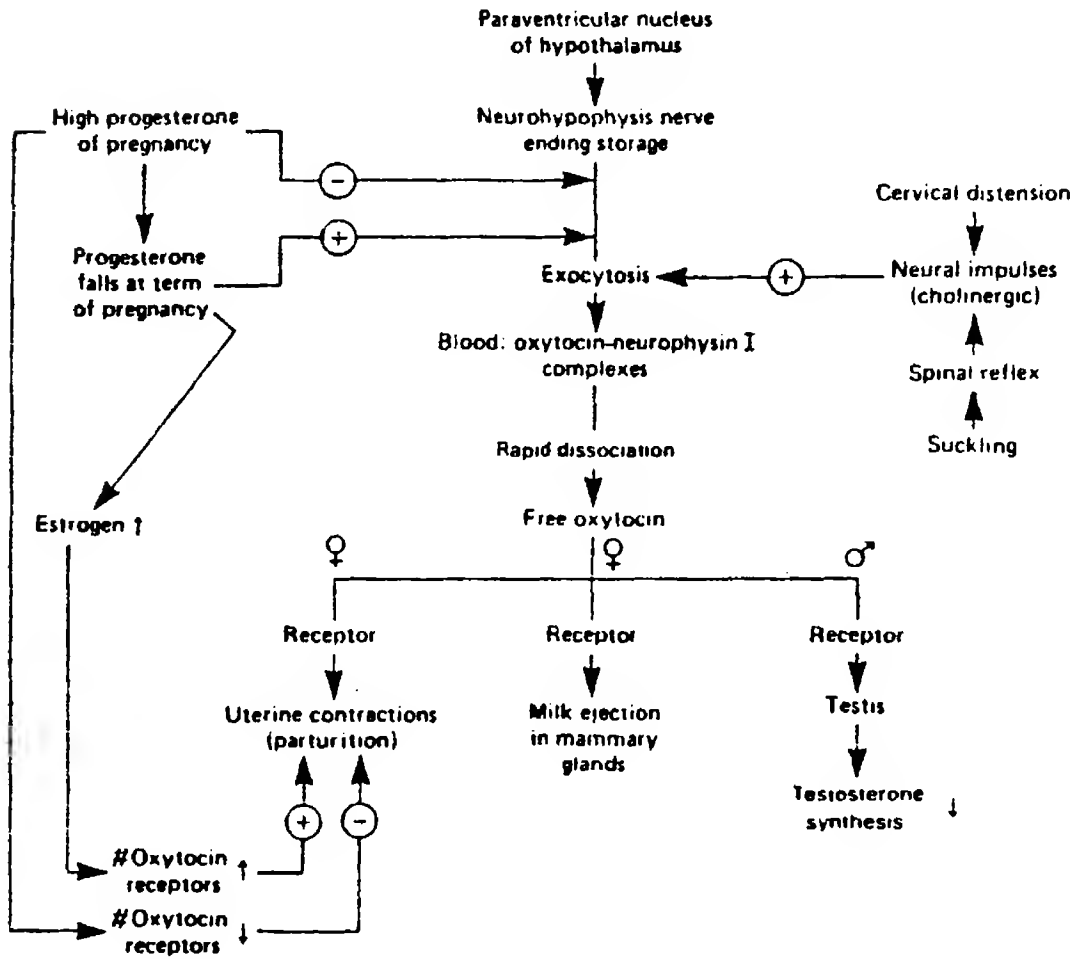
رابعا : التأثيرات السلوكية للفازوبرسين :

يظهر لكل من الـ ليسين - أو - الأرجنين - فازوبرسين تأثيرات موجبة في تقوية الذاكرة والتعلم بينما يسبب البيوروميسين Puromycin النسيان أو فقد الذاكرة *amnesia* . ويضعف الفازوبرسين تأثير البيوروميسين بطريقة تختلف كلية عن تلك التي يظهر بها الأخير تأثيراته علي الخلايا العصبية . ولقد وجد - بالإضافة إلى ذلك - من الدلائل ما يشير إلى وجود تأثيرات إيجابية للفازوبرسين علي الأفعال السلوكية الشرطية *conditional behavior* . إلا أن القدرة التأثيرية للهرمون في هذا الصدد أقل من نشاطه الهرموني مما يؤكد الافتراض بـ اختلاف مستقبلات الهرمون علي خلايا الكلية عن تلك الموجودة علي الخلايا العصبية للمخ . وتظهر النتائج الحديثة للأبحاث - التي أجريت لدراسة تأثيرات الفازوبرسين السلوكية - أن لهذا الهرمون القدرة علي تقنين الانتقال العصبي للكاتيكولامين من مناطق معينة في المخ والتي قد يكون لها علاقة بتأثيرات الفازوبرسين السلوكية سواء أكانت تعليمية أو خاصة بالذاكرة .

تنظيم إفراز هرمون الأوكسيتوزين من النخامية العصبية :

يمكن تلخيص ميكانيكية تنظيم إفراز الأوكسيتوزين من النخامية العصبية والعوامل

المشاركة في هذا التنظيم في الشكل التخطيطي التالي :



ولقد أظهرت نتائج بعض الأبحاث أن الأوكسيتوزين يسبب خفض مستوى

الأندروجين في الخصية وزيادة البرجنانولون Pregnonolone والبروجستيرون Progesterone

الا أنه لا تزال المعلومات الخاصة بتنظيم إفراز الأوكسيتوزين في الذكور غير واضحة حتي الآن.

ولهرمون الأوكسيتوزين تأثيرات أساسية في الإناث تلتخص في دفع اللبن إلى خارج الضرع milk ejection في الإناث الحلابة والمشاركة في تنبيه إنقباض العضلات الرحمية - عند نهاية فترة الحمل - في الإناث الحوامل وبذلك يساعد في عملية الولادة .
وتسبب عملية إرضاع المولود والمؤثرات المرتبطة بها - مثل رؤية المولود أو سماع صوته - نزول اللبن من الضرع حيث تحدث هذه العملية وتلك المؤثرات تنبهات تنتقل عبر قوس الانعكاس الشوكي spinal reflex arc إلى النواة الجاربطنية paraventricular في الهيبوثالاماس . ويبدو أن تكون هذه التنبيهات من النوع الكوليغيني Cholinergic (الجارسميثاوي أو المنبه بالكولين) والذي ينتقل إلى النهايات العصبية في النخامية الخلفية مسببة زيادة أيونات الكالسيوم وإفراز الأوكسيتوزين مرتبطا ببروتينه الخاص به (OT-NP) في الدورة الدموية حيث سرعان من يفصل الـ (OT) عن الـ (NP) .

ويتم تنبيه الخلايا العصبية المفرزة للأوكسيتوزين (Oxytocinergic neurons) بواسطة الأسيتيل كولين (acetylcholine) ويثبط بواسطة النور إيبينفرين (norepinephrine) . وعليه يمكن أن تتصور أنه يتم تنظيم الخلايا المفرزة للأوكسيتوزين إنجابيا بواسطة الخلايا العصبية الوسطية المفرزة للكولين (cholinergic interneurons) وسلبيا بواسطة الخلايا العصبية الوسطية المفرزة للأدرينالين (adrenergic interneurons) . وتؤدي التنبيهات البصرية أو السمعية كروية الرضيع الجائع أو سماع صوته إلى نزول اللبن من الضرع مباشرة . حيث تنتقل هذه التنبيهات إلى الهيبوثالاماس فتعمل على إفراز الأوكسيتوزين . ويستغرق وصول الأوكسيتوزين من النخامية الخلفية حتى يصل إلى خلية الضرع المستهدفة دقائق قليلة حيث يرتبط بمستقبلاته الخاصة به على الغشاء الخلوي للخلايا الطلائية العضلية (myoepithelial cells) محدثا زيادة إمتصاص الخلايا لأيونات الكالسيوم مما يؤدي إلى تثبيط ميكانيكية إنقباض تلك الخلايا وبالتالي تنقبض القنوات اللبنية وفريعاتها دافعة اللبن إلى خارج الضرع .

ويعتبر الإنخفاض الواضح والكبير - قرب الولادة - في مستوى هرمون البروجسترون في الدورة الدموية - وهو الهرمون الذي كانت تنتجه البلاستا خلال الفترة الأخيرة من الحمل - من الإشارات الأولية المساعدة علي إفراز معدلات متزايدة من من الأوكسيتوزين من النخامية الخلفية . ويصحب الإنخفاض الكبير في مستوى البروجسترون تزايد في معدل إنتاج وإفراز الإستراديول مما يزيد من حساسية عضلات الرحم (myometrium) لفعل الأوكسيتوزين . وقد يكون ذلك عن طريق زيادة عدد مستقبلات الأوكسيتوزين علي جدر الخلايا العضلية في الرحم . ويسبب التركيز المتزايد من الإستراديول زيادة معدل إفراز الأوكسيتوزين مرتبطا مع بروتينه (OT-NP) من النخامية الخلفية . ولا يستجيب الرحم المحتوي علي جنين غير تام التطور أو النمو لفعل هرمون الأوكسيتوزين .

ميكانيكية تأثير الأوكسيتوزين

أولا : علي الخلايا العضلية في الضرع :

يمثل الشكل التالي قطاعا عرضيا في الغدة الأنبوية للضرع mammary tubular

gland ومنه يظهر وجود نوعان من الخلايا المحيطة بفراغ الغدة الأنبوية هما :

(١) . خلايا طلائية عضلية (myoepithelial cells) وهي الخلايا المستهدفة لفعل هرمون

الأوكسيتوزين حيث يوجد علي أغشيتها مستقبلات هرمون الأوكسيتوزين .

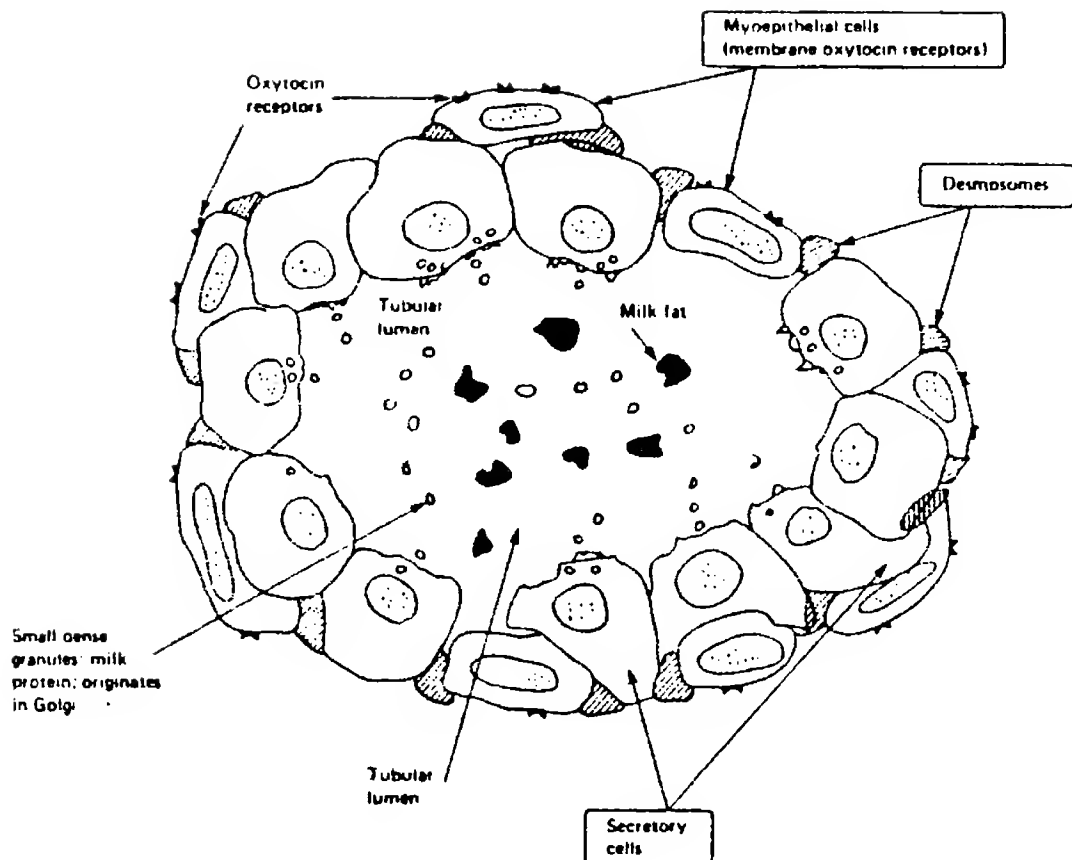
(٢) الخلايا الإفرازية secretory cells وهي التي تقوم بتكوين مكونات اللبن المختلفة

وإفرازها داخل فراغ الغدة الانبوية .

وتشاهد الكريات الجسرية (desmosomes) بين الخلايا الإنقباضية للطلائية العضلية وتظهر

حبيبات دقيقة كثيفة small dense granules في فراغ الغدد الأنبوية (tubular lumen) هي

عبارة عن بروتين اللبن المتكون في أجهزة جولجي بالإضافة إلي ظهور حبيبات الدهن .



- أما الشكل التالي فيمثل تصورا لميكانيكية تأثير الأوكسيتوزين علي الخلايا الطلائية العضلية للغدد الأنبوبية في الضرع . والذي يمكن تلخيصه كآلاتي :
- (١) ينفصل الأوكسيتوزين (OT) عن بروتينه (NP) من المركب (OT-NP) بعد إفرازه من النخامية الخلفية في تيار الدم في الدورة الدموية الجهازية .
 - (٢) يرتبط الأوكسيتوزين بمستقبله oxytocin receptor الموجود علي غشاء الخلية الطلائية العضلية myoepithelial membrane الموجودة علي جدار الغدة الأنبوبية للضرع . ويلزم أيونات الكالسيوم لإتمام هذا الارتباط .

(٣) تتكون نتيجة لذلك رسالة ثانوية غير معروف طبيعتها (unknown second massage)

تعمل عن طريق قنوات خاصة تسمى بالقنوات الكالسيومية calcium channels علي :

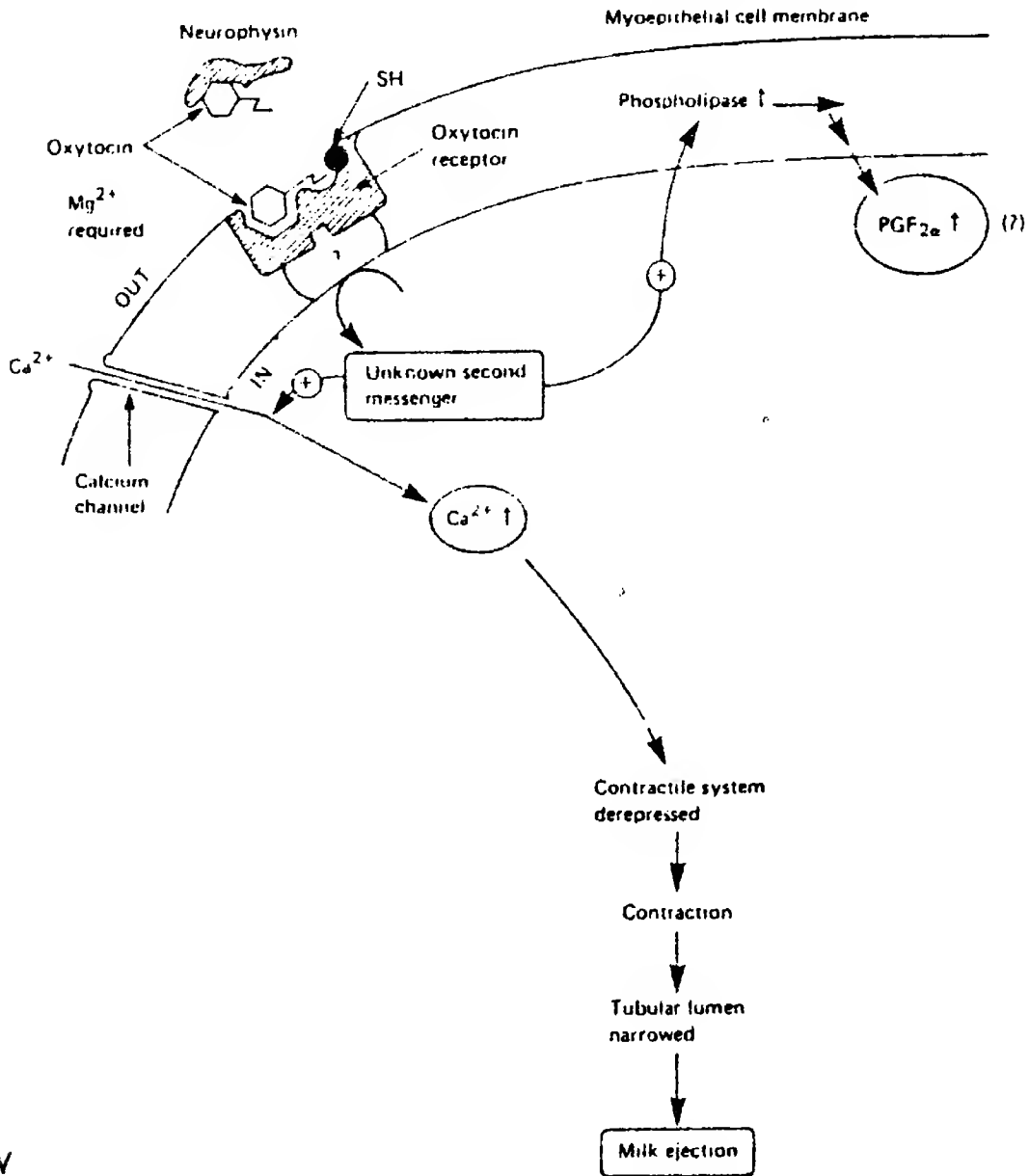
(أ) زيادة إنزيم الفوسفوليپاز (phospholipase) الذي يساعد علي زيادة

البروستاجلاندين من النوع (PGF2) بطريقة غير معروفة المصدر.

(ب) زيادة معدل إنتقال أيونات الكالسيوم إلى داخل سيتوبلازم الخلية الطلاعية

العضلية فتقبض نتيجة لذلك تلك الخلايا فيضيق فراغ الغدة الأنبوية للضرع

مما يؤدي إلى دفع اللبن للخارج .



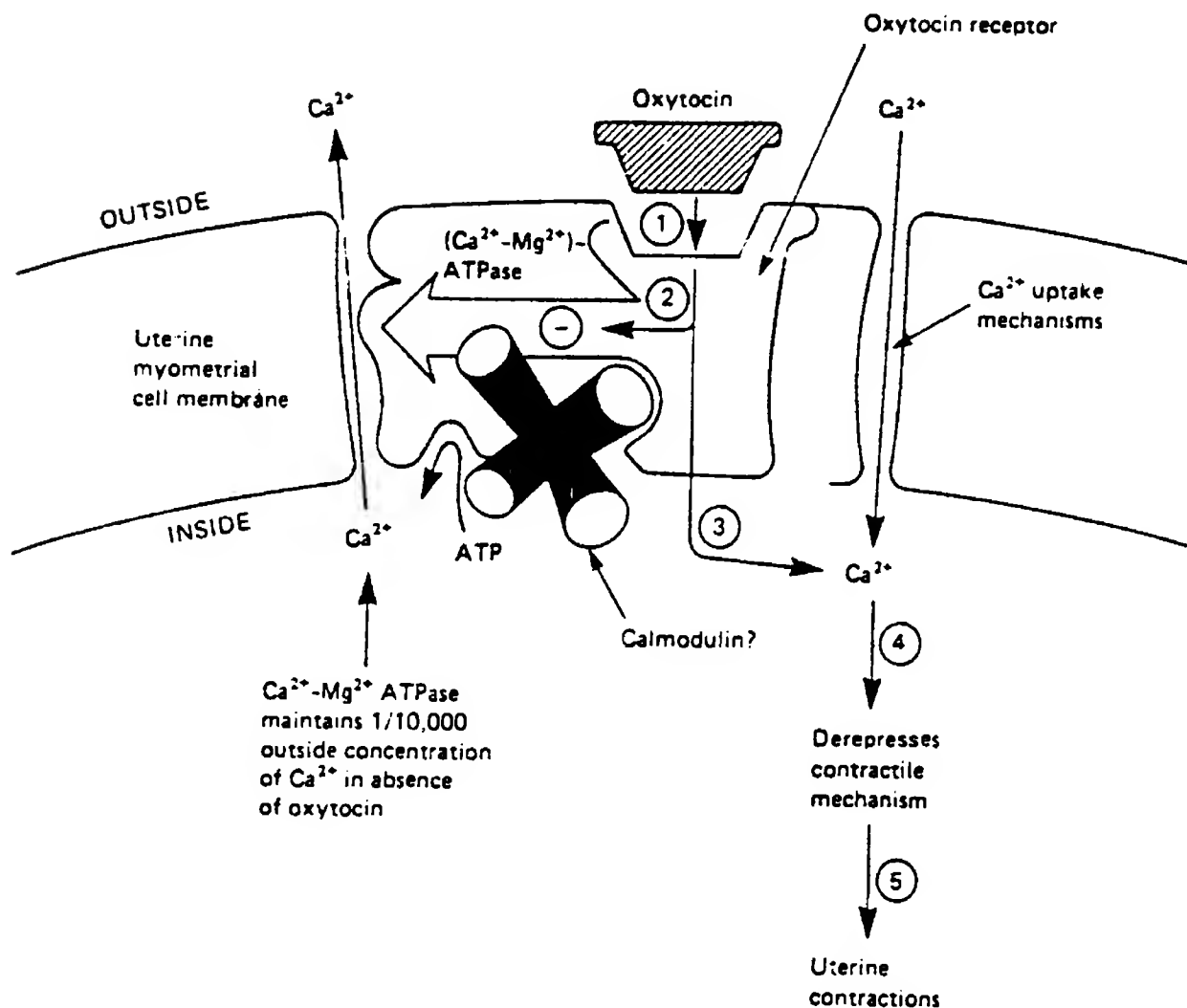
ثانيا : علي عضلات الرحم :

يؤدي ارتباط الأوكسيتوزين بمستقبله علي غشاء الخلايا العضلية للرحم إلي أن يكون إنزيم الفوسفوليپاز الموجود علي تلك الاغشية حمض الأراكيدونيك (arachidonic acid) الذي يكون هرمون البروستاجلاندين من نوع (PGP2) ويتكون هرمون البروستاجلاندين هذا نتيجة لتأثير الأوكسيتوزين علي عضلات الرحم كجزء من تأثيره لبدء عملية الولادة . إلا أن كيفية تأثير البروستاجلاندين في تنشيط إنقباض العضلات الرحمية غير واضحة حتي الآن . ويؤدي زيادة معدل تخليق الإستروجين (الإسترايول) قرب نهاية فترة الحمل إلي زيادة عدد مستقبلات الأوكسيتوزين علي جدر العضلات الرحمية في ذلك الوقت . ويفسر هذا إرتفاع حساسية عضلات الرحم لفعل الأوكسيتوزين والتي تتزامن مع إرتفاع معدل إفراز الإستروجين عند نهاية فترة الحمل والإنخفاض الحاد في مستوي البروجستيرون الحر .

وبصور الشكل التالي الإفتراض الحديث لإحداث الأوكسيتوزين إنقباض عضلات الرحم وذلك بتنظيم فعل ATPase - (Ca++ - Mg++) الذي يقوم بضخ أيونات الكالسيوم خارج خلايا عضلات الرحم لكي يحافظ علي تركيزها داخل الخلايا عند حدود معينة . ولقد تم إستخلاص هذا الإفتراض من نتائج البحوث التي قام بها Soloff and Sweet الذين قاموا بنشرها في مجلة الكيمياء الحيوية بالعدد ٢٥٧ صفحات ١٠٦٨٧ - ١٠٦٩٣ عام ١٩٨٢ .

ويبين هذا الإفتراض علي أن تركيز أيونات الكالسيوم في سيتوبلازم خلايا عضلات الرحم يبلغ ١ : ١٠٠٠٠ تركيزه خارج تلك الخلايا وذلك في غياب الأوكسيتوزين وكتيجة لفعل أنزيم ATPase (Ca++ - Mg++) الموجود بالغشاء البلازمي لتلك الخلايا والذي يقوم بضخ أيونات الكالسيوم خارج الخلية العضلية ليحتفظ بتركيزه داخل الخلية عند الحدود المذكورة . ويؤدي إتحاد الأوكسيتوزين بمستقبله علي غشاء عضلات الرحم - طبقا لإفتراض Soloff and Sweet - إلي خفض مقدرة الإنزيم المذكور علي ضخ أيونات الكالسيوم خارج

خلايا العضلات مما يؤدي إلى ارتفاع كبير جدا في تركيز تلك الأيونات داخل الخلايا مما يساعد على زيادة قابليتها للانقباض .



إنحلال هرمونات النخامية الخلفية (العصبية)

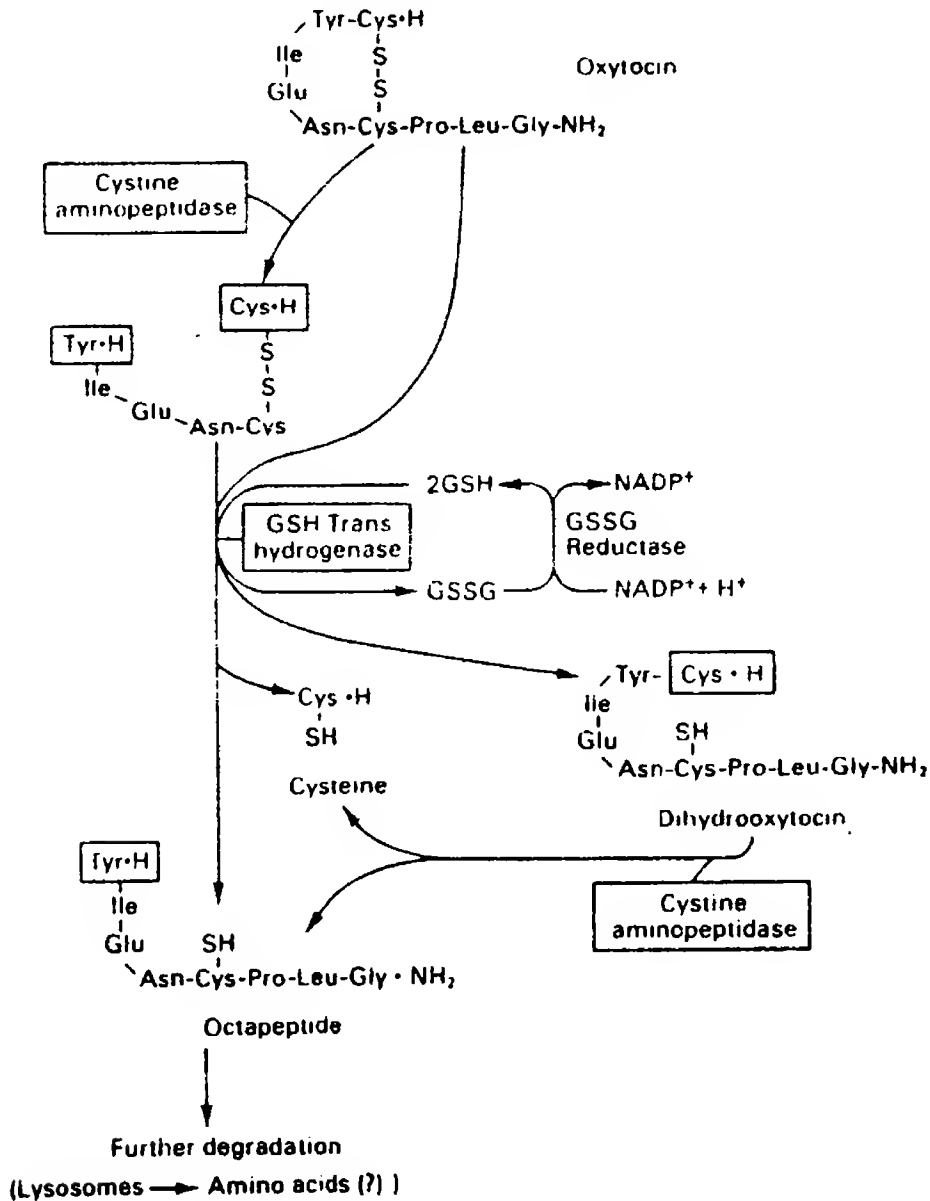
يقوم الانزيمان الآتيان بعملية إنحلال هرموني النخامية العصبية : الفازوبرسين والاكستوتوزين

- 1) Cystine aminopeptidase
- 2) Glutathione transhydrogenase (GSH hydrogenase)

ويرتبط الاخير مع انزيم oxidized glutathione reductase (GSSG reductase)

كنظام لتجديد الجلوتاثيون المختزل Reduced glutathione regeneration وتعمل الإنزيمات المذكورة بترتيب عشوائي .

ويبين الشكل التالي نواتج تفاعل إنحلال الأكستوتوزين الذي يتم في الكبد وبعض الأنسجة الأخرى وفي الدم وخاصة أثناء الحمل. ويسلك تفاعل إنحلال الفازوبرسين نفس الخطوات .



علاقة الغدة النخامية بالجهاز العصبي

Neuro - hypophyseal relationship

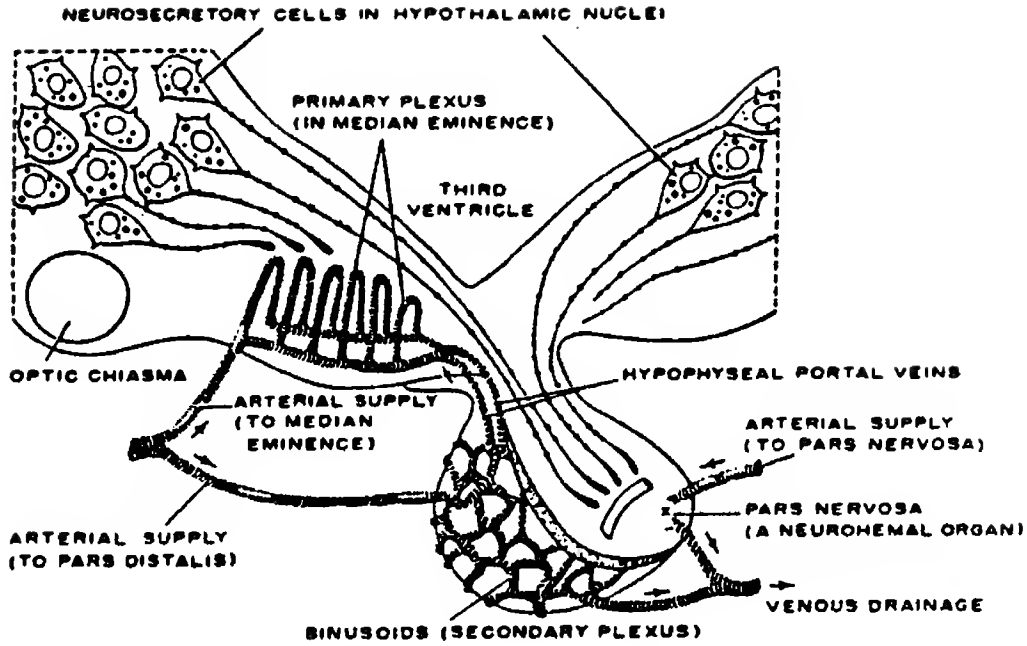
سبق أن عرفنا أن وظيفة الغدة النخامية هي تنظيم الإفراز الهرموني لكافة غدد الجسم الصماء . ويهدف هذا التنظيم أساسا إلى إحداث نوع من التوافق أو التوازن الوظيفي داخل الجهاز الهرموني نفسه ليتم إفراز الهرمون المناسب تحت ظروف معينة . فإذا إستدعت الظروف مثلا إفراز هرمون الثيروكسين من الغدة الدرقية أفرزت الغدة النخامية الهرمون المنبه للغدة الدرقية لتنبيه إفراز الثيروكسين . غير أننا نود أن نضيف هنا أن تنبيهات الغدة النخامية لأي من الغدد الصماء لا يتم بطريقة عشوائية بل يتم نتيجة حدوث تغيرات في أي من البيئتين الداخلية (تغيرات في الثبات الذاتي لسوائل الجسم المختلفة) أو الخارجية (الظروف البيئية التي يعيش فيها الحيوان) للحيوان . تلك التغيرات التي تصل دلائلها للنخامية عن طريق الجهاز العصبي (سواء أكان الجهاز العصبي الذاتي أو المركزي) . فيقوم الجهاز العصبي بنقل إشارات خاصة - تتفق مع طبيعة المؤثر ومدى التغير الحادث في أي من البيئتين المذكورتين - إلى الغدة النخامية لتقوم بدورها بتنبيه أو تثبيط الغدة ذات الدور الفعال في إعادة الإيزان الداخلي في الجسم أو إفراز هرمون خاص له ذلك الدور . ولهذا الدور ثلاثة سبل نذكرها فيما يلي :

(١) الأعصاب : فإذا حدث فقد كبير في سوائل الجسم (كأن يحدث قيء أو إسهال شديدين) فإن ذلك يرفع الضغطين الأسموزي والغروي للدم فينتقل دلائل هذا الإرتفاع عن طريق الجهاز العصبي الذاتي إلى النخامية لتفرز هرمون Antidiuretic hormone (ADH) الذي ينشط عملية إعادة إمتصاص الماء من البول من خلال الأنبيبات الكلوية ليعيد الضغطين الإسموزي والغروي للدم إلى حالته الطبيعية .

(٢) الهرمونات : فإذا حدث وزاد هرمون الإستروجين - مثلاً - نتيجة تزايد إفراز هرمون الـ (FSH) وعمد الخريضة المبيضة علي المبيض . فيؤثر ذلك علي النخامية تأثيراً سالباً فيعمل علي تثبيط إفراز هرمون الـ (FSH) ليعطي بالتالي فرصة لإفراز هرمون الـ (LH) ليتم عملية تبويض البويضة . وهو ما يعرف بالتأثير الإغذائي العكسي Feed - back mechanism الذي يعتبر وسيلة هرمونية لأعضاء الجهاز الهرموني لتنظيم الإفرازات الهرمونية . ويمكن القول - بصفة عامة - أن هرمونات أي من الغدد الصماء القدرة علي تثبيط هرمون النخامية المنشط لإفرازه عند زيادة إفرازه عن الحد المطلوب . فلإستروجين تأثير عكسي علي إفراز الـ (FSH) بينما يكون للبروجسترون تأثير عكسي علي إفراز الـ (LH) وينبط الثيروكسين إفراز الـ (TSH) (٣) هرموني عصبي : فعند قرب الولادة - مثلاً - ينخفض مستوي البروجسترون في الدم ويصل الرحم إلي أقصى حجم له . فيؤدي ذلك كله إلي نوع من التأثير العصبي يتقل دلالاته إلي النخامية لتزيد من معدل إفراز هرمون الأوكسيتوسين Oxytosin الذي يعمل علي تنشيط إنقباض عضلات الرحم (إحداث ما يسمى بالطلق) فتم الولادة .

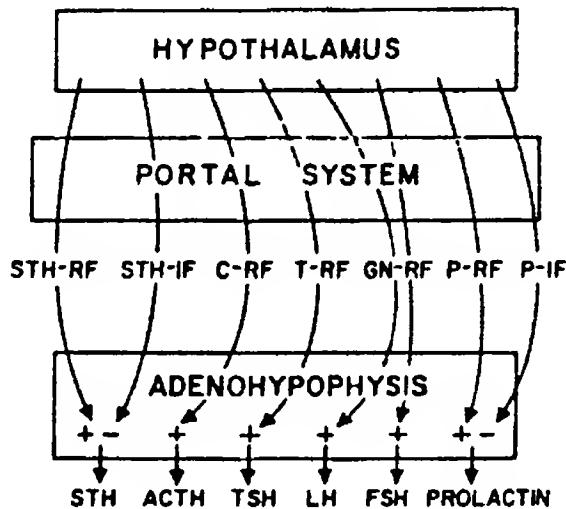
وعليه فتوجد علاقة وثيقة بين الجهازين العصبي والهرموني . ولما كانت النخامية هي سيدة الغدد الصماء المنظمة لكل أنشطتها البيولوجية . لذا تتمثل العلاقة بين الجهازين العصبي والهرموني في العلاقة بين الغدة النخامية (منظمة عمل الغدد) والهيپوثالاماس (من أعضاء الجهاز العصبي) وتتخذ هذه العلاقة بينهما شكلين من الإتصال أولهما إتصال وظيفي أي أن لكل منهما القدرة للتأثير علي وظيفة الآخر أما الشكل الثاني من الإتصال بينهما فهو إتصال تركيبي أو عضوي أي أن هناك إشترك تركيبي فيما بينهما . وتمثل النخامية الغدية سبيل الإتصال الوظيفي أما النخامية العصبية فتمثل الإتصال العضوي أو التركيبي .

وهو ما يوضحه الشكل التخطيطي التالي :



أولا : الإتصال الوظيفي :

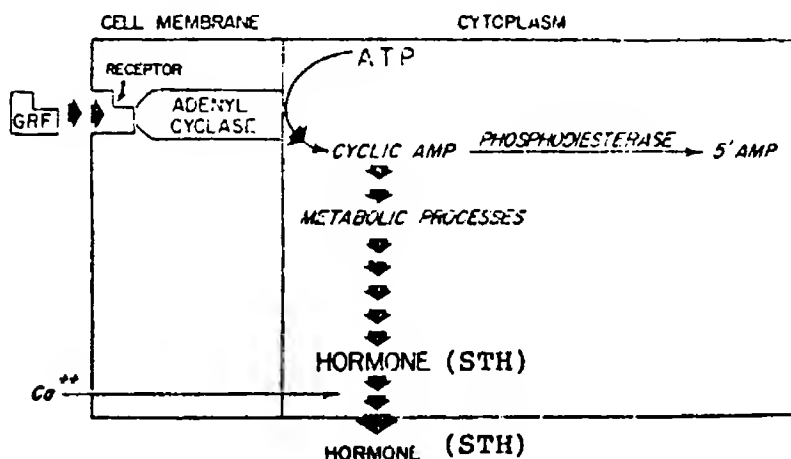
تقوم الهيبوثالاماس بإفراز إفرازات عصبية المنشأ لها طبيعة هرمونية . فتفرز الهيبوثالاماس هذه المواد من خلايا إفرازية عصبية Neuro - secretory cells of the hypothalamus تسمى Hypothalamic releasing hormones(or Factors) أي هرمونات أو عوامل الهيبوثالاماس الإفرازية . تنتقل إلى النخامية الغدية عن طريق الدورة البايبة النخامية الهيبوثالامية Hypophyseal - hypothalamo portal circulation فتعمل علي تنبيه Stimulate أو تثبيط inhibit هرمونات النخامية الغدية . وهو ما يبينه الشكل التالي :



غير أنه ثبت حتي الآن أن للهيوثالاماس القدرة علي إفراز تسعة مواد إفرازية ما بين هرمونات وعوامل إفراز أو تثبيط يمكن إجمالها في الجدول التالي :

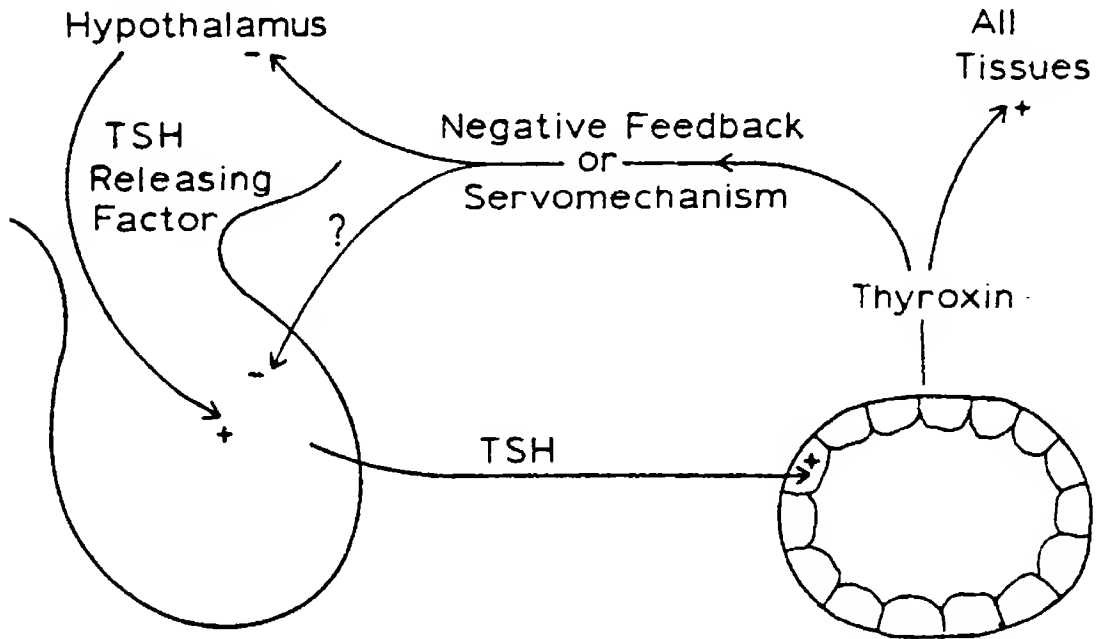
هرمون أو عامل الإفراز أو التثبيط	الرمز	الهرمون المتأثر به
Thyrotropin releasing hormone	TRH	TSH
Gonadotropin releasing hormone	GnRH	LH , FSH
Corticotropin releasing hormone	CRH	ACTH
Growth hormone releasing hormone	GRH	GH
Growth hormone releasing - inhibiting hormone	GIH	GH
Prolactin releasing factor	PRF	PRL
Prolactin releasing - inhibiting factor	PIF	PRL
Melanocyte stimulating hormone releasing factor	MRF	MSH
Melanocyte stimulating hormone releasing - inhibiting factor	MIF	MSH

ويتضح من هذا الجدول أن للهيوثالاماس القدرة علي إفراز أربعة هرمونات إفراز وهرمون تثبيط إفراز واحد بالإضافة إلي عاملين إفراز , عاملين تثبيط إفراز .
إن ميكانيكية تأثير أي من هرمونات أو عوامل الإفراز أو تثبيط الإفراز غير معروفة حتي الآن إلا أنه يعتقد أن تأثيرها يتم عن طريق دورة الأدينوزين Adenosin كما يتضح من الشكل التالي :



من ذلك الرسم يتضح أن لإنزيم الـ *Adenyl cyclase* - المرتبط بالغشاء البلازمي لمعظم الخلايا الجسمية - حساسية شديدة لفعل عامل إفراز هرمون النمو . حيث ينبه هذا الإنزيم بدوره إنزيم الـ *catalase* الذي يحول الـ (ATP) إلى (AMP) مما يؤدي إلى تنبيه العمليات التمثيلية في الخلية فتزيد من درجة الإستجابة الفسيولوجية لخلايا الغدة النخامية (Somatotrophs) المفرزة لهرمون النمو .

ويؤدي إفراز أي من هرمونات أو عوامل الإفراز أو تثبيط الإفراز إلى إستجابة سريعة من النخامية الغدية في خلال دقائق معدودة . كما يقع إفرازات الهيبوثالاماس تحت التأثير الإغذائي العكسي لهرمون الغدة التي تنبهت بفعل هرمون النخامية الغدية كما يتضح من الشكل التالي الذي يعطي مثالا لبيان مسار الفعل الإغذائي العكسي لهرمون الثيروكسين Thyroxine علي كل من الهيبوثالاماس والنخامية الغدية لإيقاف إفراز كل من الـ (TRH) والـ (TSH) علي الترتيب . وينطبق ذلك علي كل عوامل الإفراز . هذا - وتتأثر عوامل الإفراز ببعض العوامل البيئية . فتؤثر طول فترة الإضاءة اليومية - مثلاً - علي هرمون إفراز (GnRH) .



وملخص ميكانيكية هذا التأثير كما يتضح من الشكل السابق هو:

- (١) تفرز الهيبوثالاماس هرمون الـ (Thyrotropin Releasing Hormone (TRH الذي ينتقل إلى النخامية الغدية عن طريق الدورة البابية بين الهيبوثالاماس والنخامية فينبه خلايا الـ Thyrotroph لإفراز الهرمون المنبه للدرقية (Thyroid Stimulating Hormone (TSH .
- (٢) تفرز النخامية هرمون الـ (TSH الذي ينتقل إلى الدرقية عن طريق الدورة الدموية الجهازية فينبهها لإفراز هرمون الثيروكسين Thyroxine .
- (٣) يقوم الثيروكسين عند إفرازه بإظهار التأثيرين التاليين :
 - أ) ينشط بعض العمليات التمثيلية في كل الأنسجة .
 - ب) يؤثر عكسياً على كل من النخامية الغدية والهيبوثالاماس لإيقاف إفراز كل من الـ (TSH) والـ (TRH) على الترتيب .

ثانياً : الإتصال العضوي :

- ولقد سمي كذلك لوجود تراكيب خاصة في الهيبوثالاماس لها إتصال عضوي مباشر بالنخامية العصبية . فتميز خلايا الهيبوثالاماس - كما هو معروف - بتجمعها في أنوية مختلفة ومتخصصة . لكل منها القدرة على تنظيم نشاط وظيفي معين . وأهم تلك الأنوية :
- (١) النواة الفوق بصرية Supra-Optic nucleus (SON) تقع في الجهة الأمامية للتصالب البصري
 - (٢) النواة الجاربطنية Para - ventricular nucleus (PVN) تقع مجاورة للبطين الثالث للمخ .
 - (٣) النواة القبل بصرية Pre - optic nucleus (PON) تقع عند مقدمة النواة الفوق بصرية .
 - (٤) نواة الهيبوثالاماس الخلفية Posterior hypothalamic nucleus (PHN) وتشغل الجزء الخلفي من الهيبوثالاماس المجاور لجدار البطين الثالث للمخ .
 - (٥) النواة الدرقية السنجابية Nucleus tuber (NT) وتكون من مجموعة من الخلايا تنتهي محاورها عند الشريان النخامي .

وتتشابه كل هذه الأنوية من الناحية التركيبية . حيث تتكون كل منها من مجموعة من الخلايا العصبية الإفرازية توجد أجسامها في تلك الأنوية بينما تمتد محاورها إلى الخارج مكونة قنوات خاصة تصل الهيبوثالاماس بأجزاء أخرى من الجسم .

وأهم هذه القنوات ما يأتي :

- (١) القناة الفوق بصرية النخامية (SOHT) Supra - optic - hypophyseal tract وهي القناة المتكونة من تجمع محاور الخلايا العصبية للنواة الفوق بصرية وتصل الهيبوثالاماس والنخامية.
 - (٢) القناة الجاربطنية النخامية (PVHT) Para - ventricular - hypophyseal tract وتتكون من تجمع محاور الخلايا العصبية للنواة الجاربطنية وتنتهي عند النخامية العصبية .
 - (٣) القناة الخلفية للهيبوثالاماس (PHHT) Posterior - hypothalamo - hypophyseal tract تتكون من مجموعة محاور الخلايا العصبية لنواة الهيبوثالاماس الخلفية والتي تنتهي عند النخاع المستطيل والقرون الجانبية للنخاع الشوكي .
 - (٤) القناة الدرقية النخامية (THT) Tuber - hypophyseal tract وتتكون من مجموعة محاور الخلايا العصبية للنواة الدرقية السنخائية والتي تنتهي عند الشريان النخامي .
- ولعل أهم هذه الأنوية من ناحية دراساتها الهرمونية هما النواتين الفوق بصرية Supra - optic nucleus والجاربطنية Para - ventricular nucleus . حيث ثبت أن هرمونات النخامية العصبية ما هي إلا إفرازات تتكون في هاتين النواتين من أنوية الهيبوثالاماس ثم تنتقل عبر قنواتهما (PVHT and SOHT) إلى النخامية العصبية لتخزن هناك إلى أن يتم إفرازها وقت الحاجة إليها . وعليه فهرمونات النخامية العصبية (Neurohypophysis) ما هي إلا إفرازات هرمونية عصبية تقوم بتكوينها أجسام الخلايا العصبية لنواتي الهيبوثالاماي الفوق بصرية والجاربطنية . كما أن اتصال النخامية العصبية بالهيبوثالاماس إتصال تركيب عضوي وهو ما دعي إلى اعتبار العلاقة بين النخامية العصبية والهيبوثالاماس علاقة عضوية .

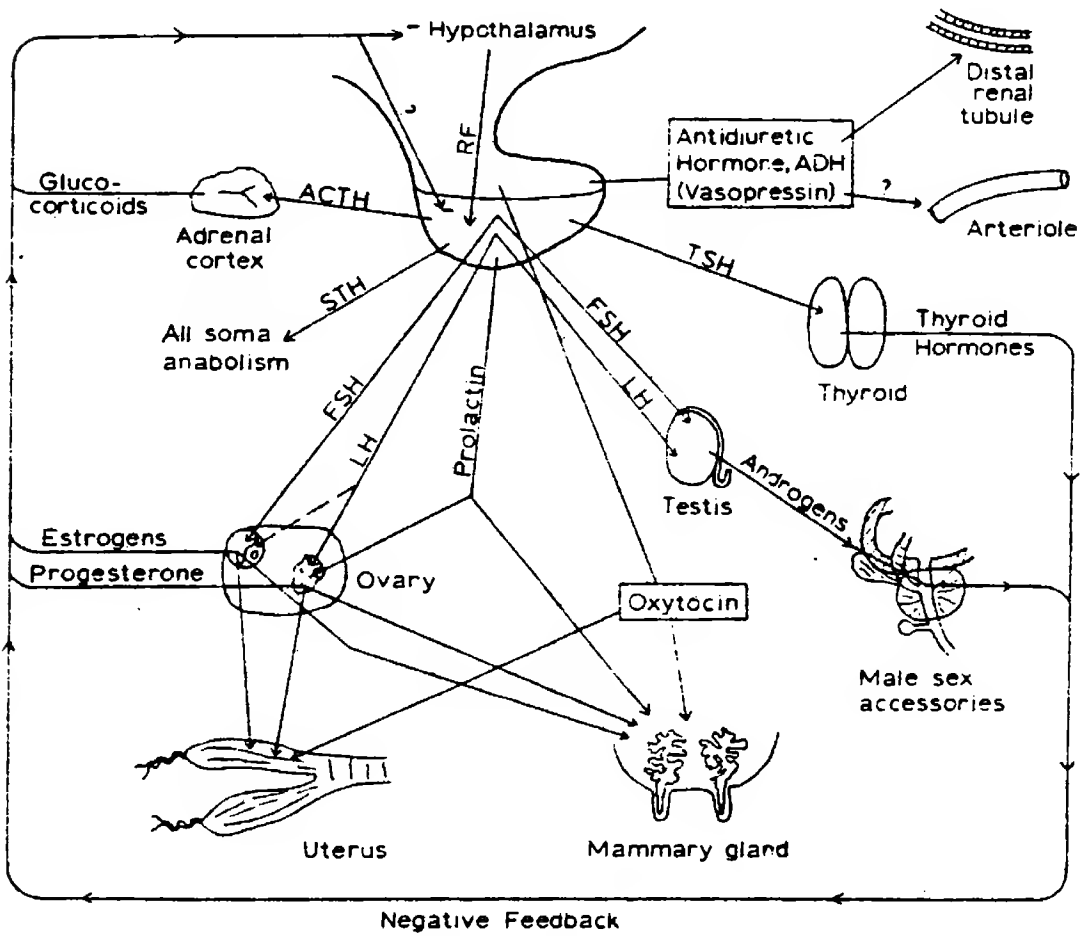
خاتمة لابد منها

من كل ما تقدم نستطيع أن نوكد ما سبق أن ذكرناه من أن لكل من الجهازين العصبي والهرموني وظيفة محددة . إلا أنهما يتحدان في في جوهر وظيفتهما وهو أنهما بقومان بطريقة تعاونية بتنظيم نشاط الجسم سواء أكان هذا التنظيم لعمليات النشاط البيوكيميائي أو القيام بالتنسيق بين الأعضاء المختلفة . أي أن لكل جهاز من هذه الأجهزة مجال مخصص له في عمليات التنظيم السابق الإشارة إليها . وطالما إشتراك الجهازان في جوهر وظيفتهما لزم عندئذ وجود طريقة من الإتصال فيما بينهما لتعمل علي التناسق بين أعضائهما للوصول بجميع الوظائف الحيوية بالجسم إلى حالة التوافق والإتساق فيما بينهما . هذا الإتصال يتمثل كما سبق أن ذكرنا في العلاقة بين النخامية بخزئها (الغدية والعصبية) وبين الهيبوثالاماس بأنورتها (الفوق بصرية والجاربطنية) وتراكيبها . فالهيبوثالاماس عبارة عن همزة الوصل بين الجهاز العصبي والجهاز الهرموني . أي أنها تمثل الجهاز العصبي لدي المجموعة الهرمونية ، والنخامية هي همزة الوصل بين الجهاز الهرموني والجهاز العصبي . أي أنها تمثل الجهاز الهرموني لدي المجموعة العصبية . فتنقل الهيبوثالاماس تأثير التنبهات العصبية من الجهاز العصبي إلى الجهاز الهرموني . في الوقت نفسه تقوم بنقل تأثير المؤثرات الهرمونية إلى الجهاز العصبي . وبنفس الطريقة فإن النخامية تتلقي إشارات الجهاز العصبي من الهيبوثالاماس لتقوم بنوع من الإستجابة الهرمونية لفعل المؤثرات العصبية الواصلة إليها . كما أنها - وعن طريقها سواء أكان ذلك بطريقة مباشرة أو غير مباشرة - تقوم بتوصيل المؤثرات الهرمونية من الجهاز الهرموني للجهاز العصبي الذي يظهر إستجابة خاصة لفعل هذه المؤثرات .

من ذلك كله نري أنه توجد ثلاثة ثلاثة علاقات - للدراسة - بين فعل تلك المؤثرات هي :

- (١) علاقة الهيبوثالاماس بالجهاز العصبي وهو نطاق دراسة علم الأعصاب Neurology .
- (٢) علاقة النخامية بالغدد الصماء وهو نطاق دراسة علم الغدد الصماء Endocrinology .
- (٣) علاقة الهيبوثالاماس بالنخامية وهو نطاق دراسة علم الـ Neuroendocrinology .

وليس هنا مجال لشرح العلاقة الأولى بينما حاولنا - وبطريقة مبسطة للغاية - شرح العلاقة الثالثة . أما العلاقة الثانية فيمثلها الشكل التالي الذي يوضح علاقة هرمونات النخامية بالغدد الصماء الأخرى ومدى التداخل فيما بينها . ويمثل هذا الشكل إجمال هذه العلاقة أما تفصيلاتها فسنقوم بشرحها كل في موضعه .



علاقة الشكل الظاهري والتركيب التشريحي للهيپوثالاماس

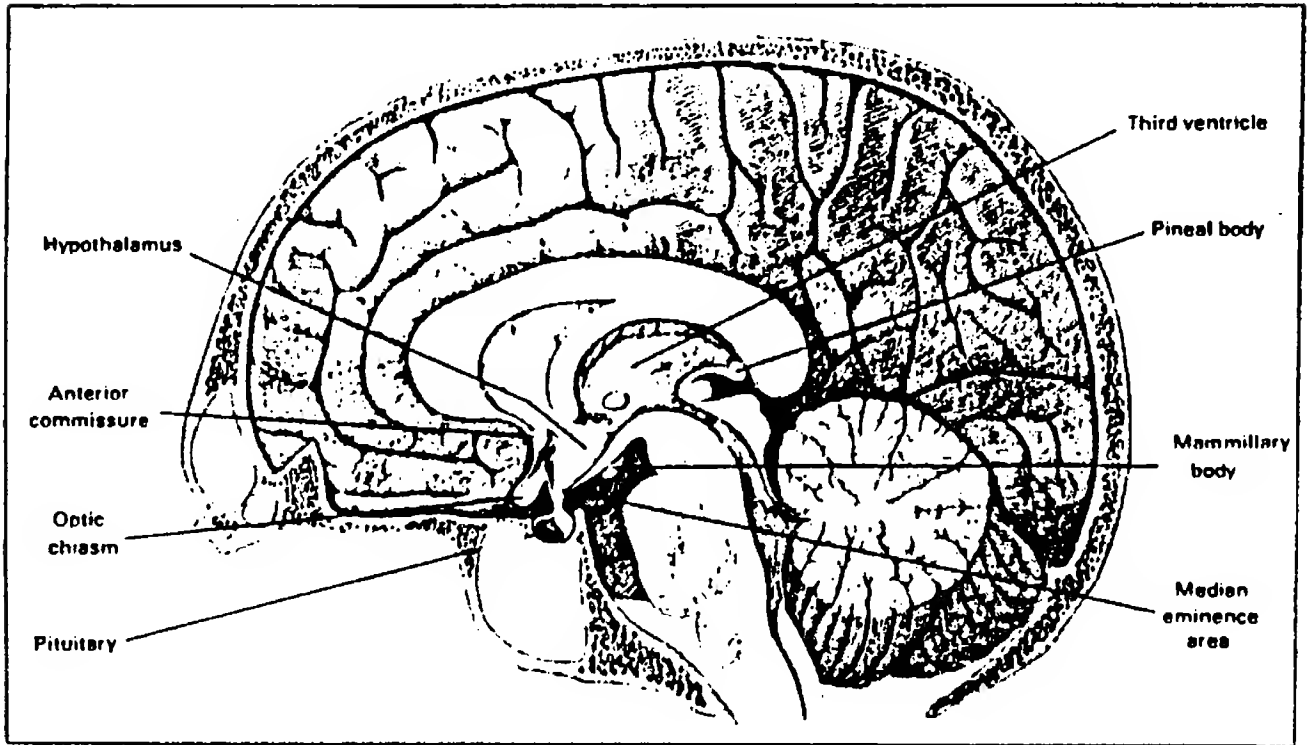
بوظائفها الفسيولوجية

الموقع والشكل الظاهري :

يوضح الشكل التالي - والذي يمثل منظرا جانبيا للمخ - العلاقة بين الغدة النخامية

والهيپوثالاماس . نقل عن Kreiger and Hughes عام ١٩٨٠ في كتابه

. Neuroendocrinology



Median eminence area Third ventricle الجسم الصنوبري Pineal body البطين الثالث

منطقة التواء المتوسط Mammillary body الجسم الحلمي Optic chiasm التصلب البصري

.Anterior commissure

وتقع الهيبوثالاماس تحت البطين الثالث للمخ فوق التتوء المتوسط وترتبط وظائفها إرتباطا وثيقا بالغدة النخامية التي تقع تحت الهيبوثالاماس عند نهاية ساق القمع الدقيق Dilicat infundibular stalk .

ويظهر تركيب يعرف بالدماغ المتوسط أو سرير المخ Diencephalon أثناء تطور المخ ويشار إلى هذا التركيب علي أنه ثاني قسم من المخ وهو في الحقيقة مركز النصفين الكرويين للمخ Cerebral hemispheres . ويتميز سرير المخ بإحتوائه علي تجويف وسطي يعرف بالبطين الثالث للمخ Third ventricle وينقسم سرير المخ إلى ثلاثة أقسام هي :

١ - أعلي السرير البصري من الظهر Dorsal Epithalamus

٢ - المهاد أو السرير البصري من الوسط Middle Thalamus

٣ - تحت السرير البصري من البطن Ventral Hypothalamus

وتعتبر الجدر الجانبية لسرير المخ وهي المهاد أو السرير البصري (Thalamus) المركز الحقيقي للقنوات (tracts) التي تصل بين النصفين الكرويين . كما يحتوي تحت السرير البصري أو الهيبوثالاماس Hypothalamus علي التصالب البصري Optic Chiasma (الذي يتقاطع عنده الأعصاب البصرية عند دخولها إلى المخ) والدرة الرمادية Tuber Cinerium والقمع Infundibulum والنخامية Hypophysis والمنطقة الحلمية Mammillary rejon . وتحتوي الدرة الرمادية علي المادة الرمادية بجانب التصالب البصري والمسئولة عن الإبصار . وتستمر الدرة الرمادية من الناحية القطنية مكونة ساق القمع Infundibular stalk والذي يعتبر فراغه إمتدادا للبطين الثالث الذي يتصل بالغدة النخامية .

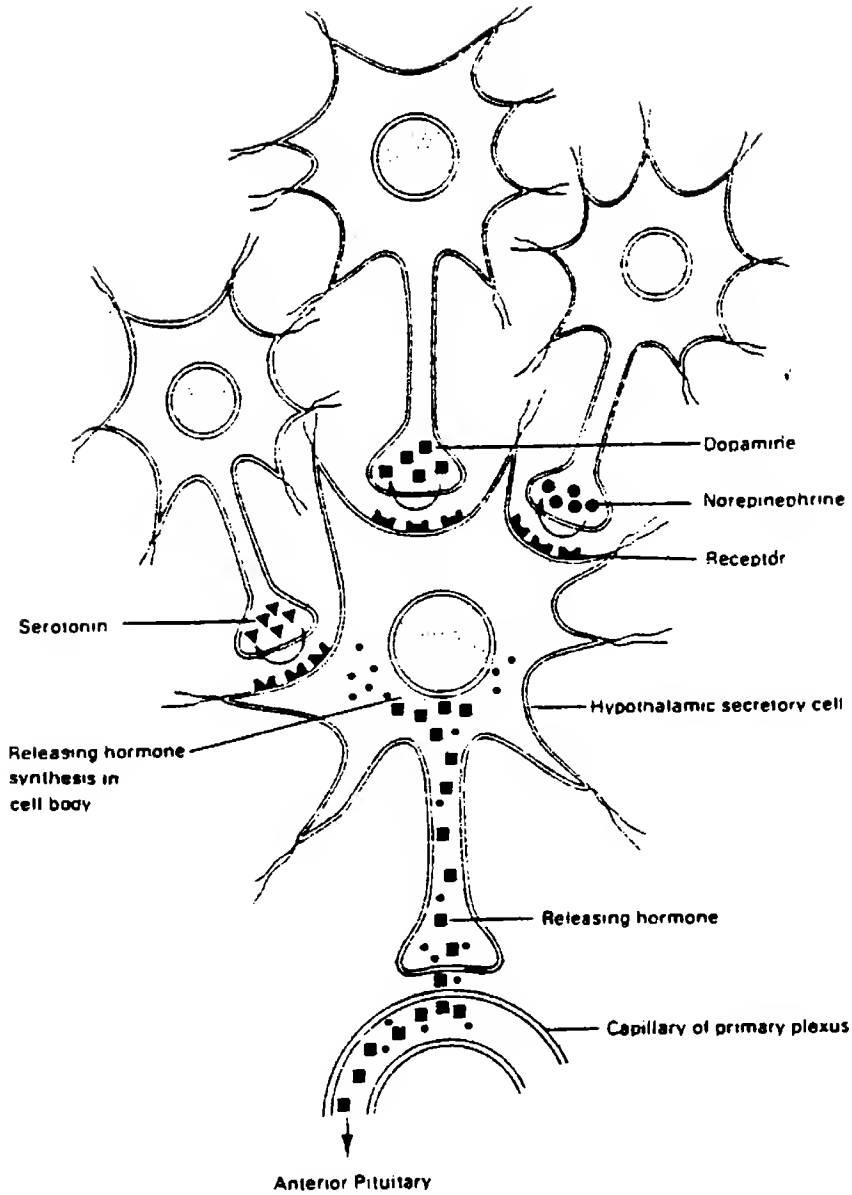
الإمداد الدموي لتحت سرير المخ او الهيبوثالاماس :

تمتد فرووع دقيقة من الشريان المخي الأمامي Anterior cerebral artery والشريان الموصل الخلفي Posterior communicating artery داخل منطقة الهيبوثالاماس لتكون شبكة

من الشريانيات . وتقع الأنوية الفوق بصرية Supraoptic والجاربطنية Paraventricular في منطقة التجمع الشبكي المكثف لشريانيات هي في الأصل فروع للشرايين الفوق بصرية والجاربطنية Supraoptic - paraventricular arteries كما تغذي فروع دقيقة من الشريان النخامي العلوي Superior hypophyseal artery النواة الفوق بصرية للهيونثالاماس . ولأنوية الدرنه الرمادية إمداد دموي أقل نسبيا يصل إليها من الشرايين الموصلة Communicating arteries وعليه فهناك زوجان كبيران من الشرايين تغذي هذه المنطقة . ولا يوجد إتصال مباشر بين الأوعية الدموية لأنوية الهيونثالاماس والغدة النخامية حيث يتم تغذية الغدة النخامية بالدم بواسطة الشرايين النخامية العلوية والسفلية Superior and inferior hypophyseal arteries وهي عبارة عن فروع من الشريان السباتي الأنسي (الداخلي) Internal carotid artery .

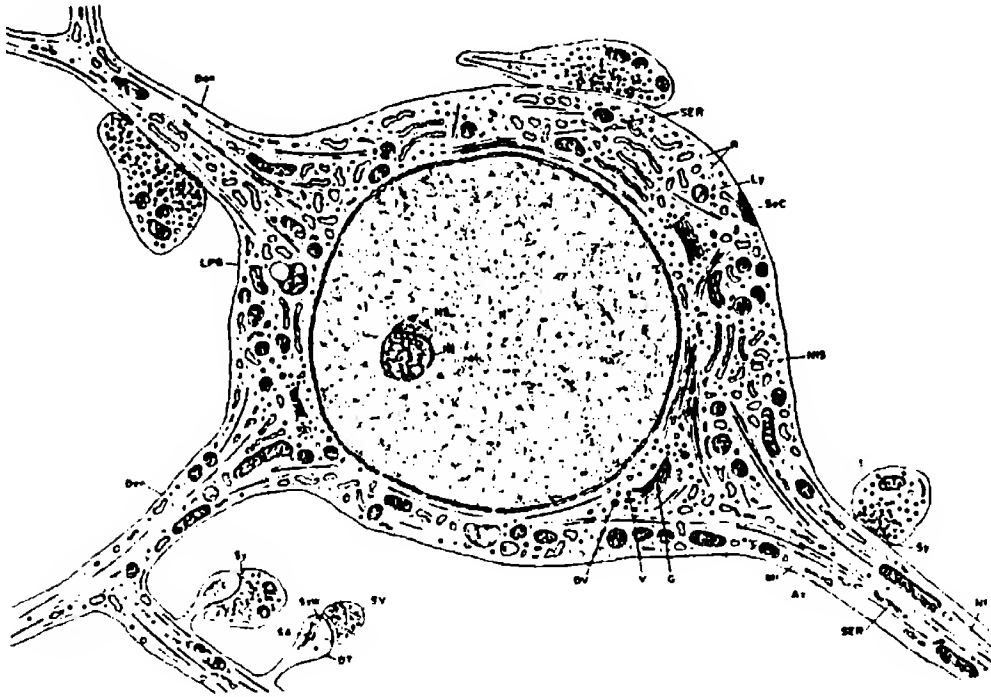
الإتصال الكهربى (العصبي) بين المخ والهيونثالاماس وتركيب الخلية العصبية للهيونثالاماس:

إن الإتصال العصبي أو الكهربى بين المخ والهيونثالاماس وهو ما يطلق عليه الإتجاه الوارد afferent direction وبين الهيونثالاماس وباقي الأعضاء والتراكيب الأخرى وهو ما يطلق عليه الإتجاه الصادر efferent direction من التعقيد بمكان يجعل تناوله في مقامنا هذا غير ذا فائدة كبيرة . إلا أنه يمكن القول بأنه يمكن للعديد من الإشارات الكهربائية المتولدة عن بعض الألياف العصبية من أن تنبه أو تثبط إفراز هرمونات الإفراز من الخلايا العصبية المفرزة للهرمونات الببتيدية peptinergic والتي يتم تخزينها بداخلها . إن للخلايا العصبية سواء أكان لها القدرة على إنتاج أو تكوين جزيئات من الناقلات العصبية مثل النورإينفرين أو مركبات عديدة الببتيدات تركيب عام مشترك يمكن بيانه بطريقة تخطيطية في الشكلين التاليين :



شكل تخطيطي يوضح تركيب الخلية العصبية التي يتم فيها تخليق وإفراز هرمونات الإفراز ، وميكانيكية تنظيم ذلك والتي تتم بواسطة الخلايا العصبية الوسطية المفرزة للأمينات (Aminergic interneurons) والتي تقوم بإفراز السيروتونين (serotonin) أو الدوبامين (Dopamine) والنورإبينفرين (Norepinephrine) في هذه الحالة . ويبين الشكل أيضا طريقة الإقتران العصبي بين تلك الخلايا وجسم الخلية العصبية في الهيبوثالاماس. وعادة ما يتم تخليق

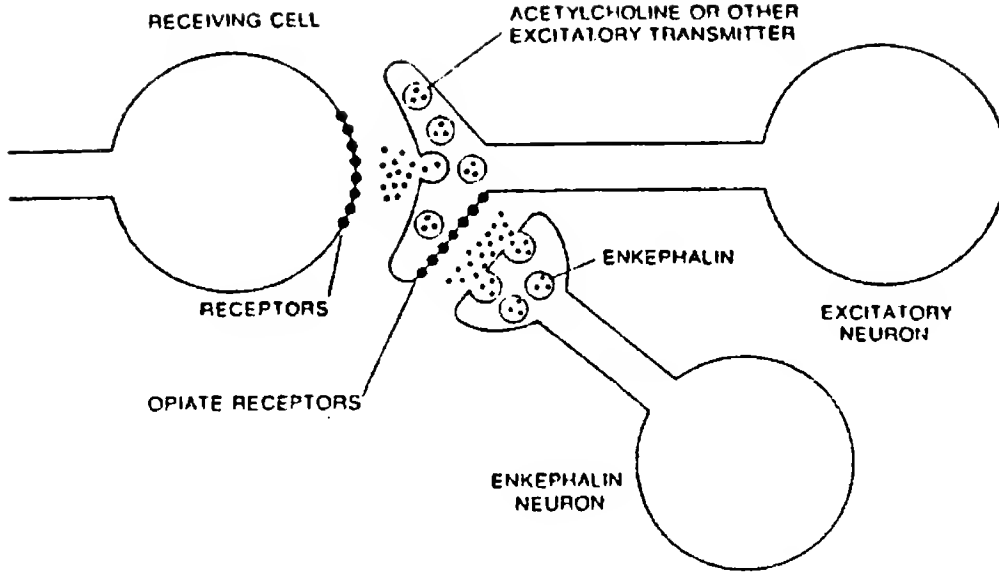
هذه المواد (الكاتيكولامينات Chatecholamines) في نهاية الأعصاب بينما يتم تخليق هرمونات الإفراز في جسم الخلية وتنتقل إلى أسفل حتي نهاية محور تلك الخلية إنتظارا للإشارة المناسبة لإفرازها عندئذ يدخل هرمون الإفراز إلى الدورة الدموية البائية المغلقة من خلال إختناقات خاصة علي الأوعية الدموية للضفيرة الأولية Capillaary of the primary plexus وبعد نقلة إلى النخامية الغدية يتم تفريغ الهرمون من خلال الأوعية الدموية للضفيرة الثانوية Secondary plexus إلى النخامية الغدية .



شكل تخطيطي للخلية العصبية بين جسم الخلية مع العديد من الزوائد الشجرية المتفرعة (Den) ويمتد المحور (Ax) من القطب المقابل للزوائد الشجرية . وتحتوي الخلية العصبية علي نواة كبيرة مستديرة (N) المحتوية علي العديد من النويات (NI) وتنظم الشبكة الإندوبلازمية الخشنة في مجموعة من الأحواض ممتلئة بالريبوسومات (R) تعرف بمادة نسل Nissl substance

أو (Nis) ويلاحظ وجود الشبكة الإندوبلازمية الناعمة الانبوية الكثيفة (SER) وبأخذ جهاز جولي (G) الشكل العصوي القصير يقع في أحواض خاصة مع حبيبات صغيرة (V) وقد تحتوي بعض الحبيبات الكثيفة علي كاتيكولامينات . ويوجد العديد من الليزوسومات (Ly) كما يمكن مشاهدة المراحل المتوسطة بين الليزوسومات وحبيبات الليوفيوكسين Lipofuscin granules ولقد أشير في الرسم إلي حويصلة الإقتران Synaptic vesicle - (SV) وإلي الجهاز الشوكي Spinal apparatus - (SA) وإلي الغشاء تحت الإقتراني Subsynaptic Web - (SsW) وإلي الأنبيبات الدقيقة Microtubules - (Mt) وإلي الخيوط العصبية Neurofilaments - (Nf) وإلي الإقتران Synaps - (Sy) وإلي تحت سطح الأحواض Subsurface Cisternae - (SsC) .

ويعتبر جسم الخلية العصبية مكان تخليق وتجميع هرمونات الإفراز ويمكن تخليق بعض الناقلات العصبية الأمينية في نهايات العصب . وتنقل الحبيبات الإفرازية إلي أسفل حيث محور الخلية (والذي قد يكون طويلا جدا) ثم إلي نهاية العصب والتي تعمل عندها الإشارات العصبية علي إفراز تلك الحبيبات الإفرازية . وقد تكون هذه الإشارات كهربائية تنتقل - علي ما يبدو - خلال الألياف العصبية محدثة إزالة الإستقطاب (Depolarization) عند نهاية العصب وزيادة معدل إستيعاب أيونات الكالسيوم والتي يبدو أنها لازمة لعملية الإفراز الخارجي هرمونات الإفراز . ويمكن التحكم في نهاية العصب بواسطة خلايا عصبية وسطية Interneurone تكون أقرانا مع نهاية العصب كما هو موضح بالشكل التالي الذي يبين الخلية العصبية المتجهة للكولين Cholinergic في هذه الحالة وطريقة التحكم فيها بواسطة خلايا عصبية وسطية متجهة للأنكفالين (Enkephalinergic) والتي تؤثر عليها بواسطة مستقبلات خاصة للمواد الأفيونية المخدرة (Opiate receptors) .



من هذا الشكل يتبين لنا وجود مستقبلات الناقلات العصبية (الإنكفالين في مثالنا هذا) على سطح نهاية العصب يؤثر سلباً أو إيجاباً على إفراز المادة الإفرازية المخزنة .
وتعتبر خلايا النخامية الغدية والتي تقوم بإفراز هرموناتها هي الخلايا المستهدفة Target cells لفعل هرمونات الإفراز من الهيبوثالاماس .

هرمونات الهيبوثالاماس المنظمة

Hypothalamic Regulating Hormones

تنتج هرمونات الإفراز Releasing hormones من مناطق عديدة في الهيبوثالاماس . وتعتبر هذه الهرمونات همزة الوصل بين النشاطين الكهربائي والكيميائي للمناطق المرتبطة من الجهاز العصبي المركزي أو الطرفي (Central Nervous System CNS) وبداية التدفق الكيميائي أو الهرموني للإشارات التي تربط الهيبوثالاماس بالنخامية من جهة ، وبين النخامية وباقي الغدد أو الأعضاء التي تفرز الهرمونات النهائية الاثر (The ultimate hormone) في الجهاز الهرموني من جهة أخرى .

ويتركب العديد من هذه الهرمونات من أقل من عشرة أحماض أمينية وتتميز بقصر فترة نصف العمر (Half life period) في سیرم الدم . وقد تم الكشف عن بعض من هذه الهرمونات وتبين تميزها بارتفاع أوزانها الجزيئية كما تم التعرف علي البعض الآخر كمشتقات من الأحماض الأمينية .

وللهرمونات النهائية للتدفق الهرموني تأثيرات وظيفية مرتبطة بتأثير الهرمون علي مستوي الجسم عامة .

ويبدأ تدفق الإشارات الهرمونية بصدور إشارات من أي من البيئتين الداخلية أو الخارجية External / Internal Environmental Signals إلى الجهاز العصبي المركزي Central Nervous System CNS حيث يتم نقلها إلى الهيبوثالاماس Hypothalamus إما نقلا كهربيا أو كيميائيا Electrical or chemical transmission حيث تقوم الهيبوثالاماس بإفراز إما هرمون الفازوبرسين Vasopressin أو الأوكسيتوزين Oxytosin ثم يتم نقل كل منهما من أماكن تخليقها في أجسام خلايا عصبية خاصة متجمعة في أنوية محددة إلى النخامية العصبية

Neurohypophysis سالكة في ذلك محاور تلك الخلايا العصبية التي تنتهي عند النخامية العصبية حيث يتم تخزينها هناك حتي وقت صدور إشارات بإفراز أي منها من النخامية العصبية حيث يعمل الفازوبرسين علي حفظ الإيزان المائي في الجسم بينما يؤثر الأوكسيتوزين علي عضلات الرحم والخلايا العضلية للغدد اللبنية فيعمل علي إنقباضها .

وعلي الجانب الآخر - تفرز الهيبوثالاماس هرمونات الإفراز Releasing hormones بكميات صغيرة تقدر بالنانوجرام (ng) في العادة . تنتقل هذه الهرمونات إلي النخامية الغدية عن طريق دورة بايية مغلقة تصل بين الهيبوثالاماس والنخامية الغدية Adenohypophysis . ويرتبط كل هرمون من هرمونات الإفراز بمستقبله الخاص به علي الغشاء الخلوي لخلية النخامية الغدية المستهدفة له (its target cell) محدثا إفراز هرمون النخامية المنبة anterior pituitary hormone بكميات تقدر بالميكروجرام (ug) في العادة . تنتقل هرمونات النخامية عن طريق الدورة الجهازية ليرتبط كل هرمون منها بمستقبله الخاص والموجود علي أغشية خلايا الغدة المستهدفة Target gland حيث يؤدي ذلك إلي إفراز هذه الخلايا لهرمونات الغدة مما يؤدي إلي حدوث إستجابة هرمونية hormonal response مناسبة هي عبارة عن إحداث تفاعلات كيميائية تعيد التغير الحادث في مكونات البيئة الداخلية إلي حالته الطبيعية من الإيزان وهو ما يعرف علميا بالثبات الذاتي أو الـ Hemioistasis .

وتتميز ميكانيكية التأثير هذه بتزايد معدلات الإفراز الهرموني وفترة نصف العمر في الإتجاه من الجهاز العصبي إلي الغدة المستهدفة . فيتم إفراز هرمونات الإفراز بكميات صغيرة جدا تقدر بالنانوجرام كما تتميز بقصر فترة نصف العمر حيث لا تزيد عن دقائق قليلة أما هرمونات النخامية الغدية فتفرز بكميات أكبر نسبيا تقدر بالميكروجرام حيث يكون لها فترة نصف عمر أطول نسبيا من هرمونات الهيبوثالاماس الإفرازية . وتزيد كمية المفرز من هرمونات الغدة المستهدفة وفترة نصف العمر لهذه الهرمونات عن هرمونات النخامية الغدية . وعليه فيمثل

حاصل ضرب كمية المفرز من الهرمون x فترة نصف العمر قيمة متزايدة في ميكانيكية هذا التابع الإفرازي .

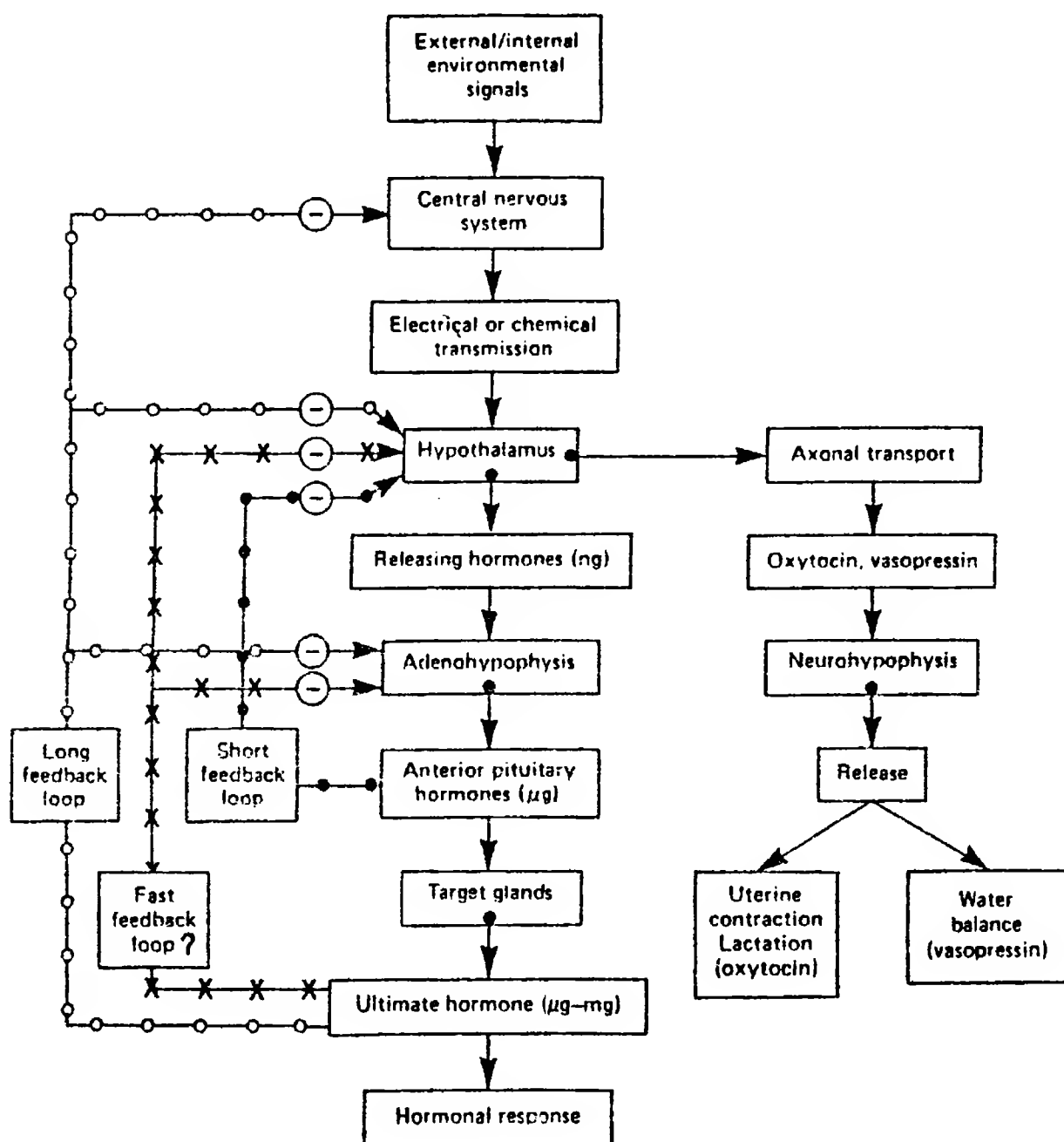
وتحدث مجموعة أو سلسلة من التفاعلات الإغذائية العكسية السالبة Set of negative feedback reactions عندما يصل معدل إفراز الهرمون النهائي (هرمون الخلية المستهدفة) إلى أقصى حد له نتيجة الاستجابة للإشارات العصبية السابقة الذكر حيث تعمل تلك التفاعلات الإغذائية علي كل مستوي من مستويات التدفق الهرموني السابق بيانها:

١ - فتؤثر هرمونات النخامية الغدية تأثيرا عكسيا علي خلايا الهيبوثالاماس المفرزة لهرمونات الإفراز فتتبط إفراز هرمونات إفرازها . وتعمل ميكانيكية هذا التأثير من خلال المستقبلات الموجودة علي أغشية خلايا الهيبوثالاماس علي تنظيم هرمون النخامية الغدية . ويسمى هذا التأثير بالمجري الإغذائي العكسي القصير . Short feedback loop

٢ - وتحدث ميكانيكيات إغذائية عكسية سالبة مهمة أخرى تبدأ من الهرمون النهائي المفرز من الغدة المستهدفة حيث تنجّه إلى أعلي لتؤثر علي كل من النخامية الغدية والهيبوثالاماس والجهاز العصبي المركزي ويسمى هذا التأثير بالمجري الإغذائي العكسي الطويل Long feedback loop .

٣ - بالإضافة إلى ما تقدم فلقد تجمعت العديد من الأدلة علي حدوث مجري إغذائي ثالث يتميز بأدائه السريع جدا ليمسح بالانتقال السريع لهذا التأثير يبدأ أيضا من الهرمون النهائي لينجّه إلى كل من النخامية الغدية والهيبوثالاماس ليؤثر عليهما عن طريق مستقبلات خاصة في هذا المجال . وفي هذه الحالة قد يكون من المتوقع أن يظهر للهرمون النهائي تأثيراته علي النهايات العصبية لخلايا الهيبوثالاماس لتقليل إفراز هرمون الإفراز عن طريق نوع من التأثير السريع لذا يسمى هذا النوع من التأثير بالمجري الإغذائي العكسي السريع Fast feedback loop .

ويمكن تلخيص الطرق التي تسلكها العلاقة بين كل من الجهاز العصبي المركزي والهيپوثالاماس والنخامية والغدد الصماء المختلفة وهي إختصارا تمثل التكامل في العلاقة بين الجهازين العصبي والهرموني في الشكل التخطيطي التالي . مع ملاحظة أن الأسهم المميزة بوجود دائرة سوداء مسمطة تمثل بداية إفراز الهرمون .



كيمياء هرمونات الهيبوثالاماس الإفرازية

Chemistry of the hypothalamic releasing hormone

يطلق إسم هرمون الإفراز علي مجموعة من المركبات التي تقوم الهيبوثالاماس بإفرازها لتنظيم إفراز هرمونات النخامية الغدية والتي أمكن معرفة نشاطها أو تأثيراتها البيولوجية وطريقة تتابع الأحماض الأمينية في تركيبها الكيميائي. بينما يطلق إسم عامل الإفراز Releasing factor علي تلك المركبات التي أمكن قياس نشاطها البيولوجي بينما لم يمكن حتي الآن معرفة تركيبها الكيميائي المبدئي. وتوجد مجموعتين من هرمونات الإفراز تقوم الهيبوثالاماس بإنتاجها وإفرازها

الأولي : يقوم هرمون واحد بتنظيم إفراز هرمون معين من هرمونات النخامية الغدية أيجابيا .
الثانية : يقوم زوج من هرمونات الإفراز بتنظيم إفراز هرمون معين من هرمونات النخامية الغدية . حيث يقوم أحدهما بالتأثير الإيجابي (تنبيه الإفراز) بينما يقوم الثاني بالتأثير السلبي (تثبيط الإفراز) .

وتشمل هرمونات المجموعة الأولى :

١ - هرمون إفراز هرمون النخامية المنبه للغدة الدرقية :

Thyrotropin Releasing Hormone (TRH):

وهو ينبه إفراز الهرمون المنبه للغدة الدرقية (TSH) Thyroid Stimulating Hormone من خلايا النخامية الغدية المعروفة بإسم الـ Thyrotrophic cells كما ينبه — إلى حد ما — إفراز هرمون البرولاكتين Prolactin من خلايا الـ Lactotrophic cells .

٢ - هرمون إفراز هرمونات النخامية المنبهة للغدد الجنسية :

Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) :

وهو ينبه إفراز الهرمون المنبه لتكوين الحويصلة المبيضية Follicle Stimulating Hormone (FSH) والهرمون المنبه لتكوين الجسم الأصفر Luteinizing Hormone (LH) من خلايا النخامية الغدية المعروفة بإسم Folliculotrophic cells and Luteotrophic cells علي التوالي . وتشير بعض الدلائل إلي إمكان إفراز أي من الـ FSH أو الـ LH من نفس الخلية أي قد تكون Folliculotrophic cells and Luteotrophic cells نوع واحد من الخلايا .

٣ - هرمون إفراز هرمون النخامية المنبه لقشرة غدة الادرينال (قشرة غدة فوق الكلية) :

Corticotrophin Releasing Hormone (CRH) :

وهو الذي ينبه إفراز هرمون قشرة الادرينال Adrenocorticotropin Hormone (ACTH) من خلايا الـ Corticotrophic cells في النخامية الغدية . كما تساعد علي إفراز كل من هرمون البيتايبوتروين والبياندورفين والهرمون المولد للصبغات (MSH) .

وتشمل هرمونات إفراز المجموعة الثانية علي :

١ - هرمون إفراز هرمون النمو :

Growth Hormone Releasing Hormone (GRH) :

وهرمون تثبيط إفراز هرمون النمو :

Growth Hormone Releasing - Inhibiting Hormone (GIH) or Somatostatin :

وهرمون إفراز هرمون النمو هرمون عديد الببتيد - وهرمون البيتااندورفين Beta Endorphin نشط في إحداث إفراز هرمون النمو وهرمون البرولاكتين وتثبيط إفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية Gonadotropins (GnH) والهرمون المنبه للغدة الدرقية (TSH) .

ويتكون هرمون البيتا إندورفين من مركب طبيعي يعرف بإسم Proopiomelanocortin في خلايا الـ Corticotropic cells في الغدة النخامية . ويعتبر ناتج من إنشقاق هرمون البيتا ليوتروپين Beta Lipotropin والذي يتحول مباشرة إلى المركب الطبيعي (Proopiomelanocortin) السابق الإشارة إليه . ومن المحتمل أن يستطيع البيتا إندورفين تنبيه إفراز هرمون النمو إما بطريقة مباشرة بتشجيع إفراز الـ GRH أو تثبيط إفراز الـ Somatostatin .

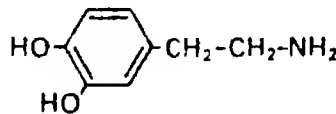
٢ - عامل إفراز البرولاكتين :

Prolactin Releasing Factor (PRF) :

وعامل تثبيط إفراز البرولاكتين:

Prolactin Relrasing - Inhibiting Factor (PIF) :

وينتمي عامل تثبيط إفراز البرولاكتين PIF إلى الدوبامين Dopamin ذلك الناقل العصبي الذي قد يكون مطابقا تماما لعامل إفراز البرولاكتين PRF . وعموما يوجد من الدلائل ما يشير إلى أنه ليس كل النشاط المثبط للبرولاكتين في الهيبوثالاماس يمكن إعزاؤه إلى الدوبامين ولكن قد يستطيع الدوبامين تنبيه إفراز عامل آخر لإفراز البرولاكتين .



تركيب الدوبامين

٣ - عامل إفراز الهرمون المنبه لتكوين الصبغات :

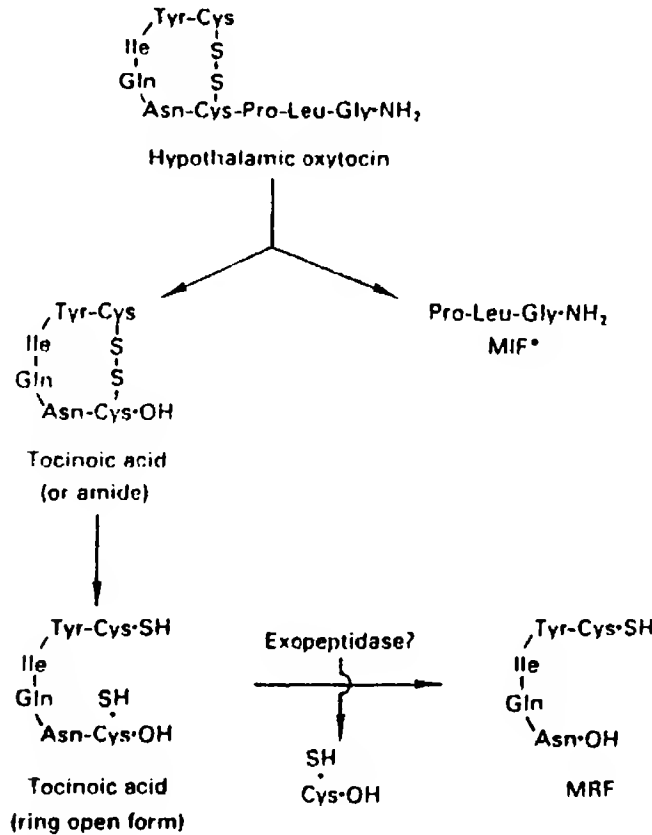
Melanocyte Stimulating Hormone Releasing Factor (MRF)

وعامل تثبيط إفراز الهرمون المنبه لتكوين الصبغات :

Melanocyte stimulating Hormone Releasing Inhibiting Factor (MIF)

لم يثبت حتى الآن طبيعة أو تركيب العوامل المنظمة لإفراز الهرمون المنبه لتكوين

الصبغات (MST) Melanocyte Stimulating Hormone من خلايا الـ Corticotrophic الموجودة في النخامية الغدية (علي الأرجح) . إلا أنه تم وصف بعض التراكيب الببتيدية ذات أنشطة نوعية لإفراز أو تثبيط إفراز هذا الهرمون (MSH) في البرمائيات علي الأخص . ويمكن أن تنتج هذه العوامل من الأوكسيتوزين الذي يتم تخليقه في الهيبوثالاماس . ويمكن تلخيص تكوين كل من MRF والـ MIF من الأوكسيتوزين فيما يلي :



تتابع الأحماض الأمينية في تركيب هرمونات الهيبوثالاماس

المنبهة والمثبطة لإفراز هرمونات النخامية الغدية

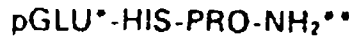
Sequences of Known Hypothalamic Releasing And Releasing Inhibiting Hormones

سنورد فيما يلي تتابع الأحماض الأمينية في تركيب هرمونات الهيبوثالاماس المنبهة والمثبطة لإفراز هرمونات النخامية الغدية المنبهة لمختلف الغدد الصماء الأخرى :

١ - هرمون إفراز الهرمون المنبه للغدة الدرقية :

Thyrotropin Releasing Hormone (TRH):

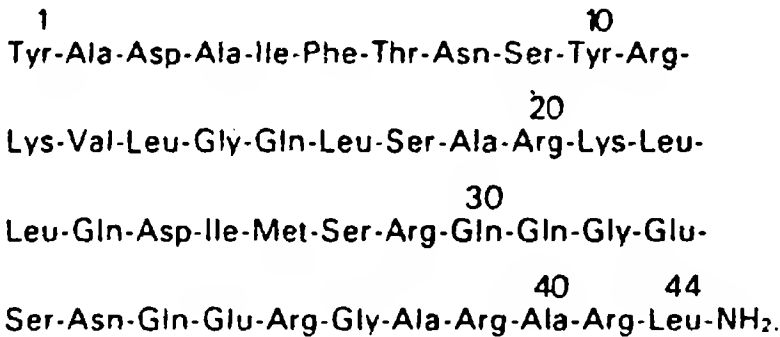
وهو الذي ينبه إفراز الهرمون المنبه للدرقية (TSH) وهرمون البرولاكتين (PRL) . إلا أنه لا زال غير واضح ما إذا كان (PRF) مختلف عن (TRH) . فإذا كان كذلك فإنه في هذه الحالة يكون هناك عاملين لإفراز للبرولاكتين وعامل أو أكثر لتثبيط إفرازه والذي قد يكون الدوبامين أو هرمون آخر .



٢ - هرمون إفراز هرمون النمو.

Growth Hormone Releasing Hormone (GRH) :

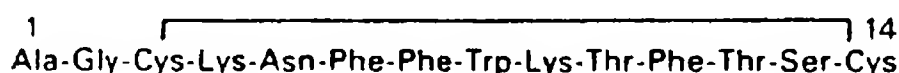
وهو الذي ينبه إفراز هرمون النمو في النخامية الغدية .



٣ - هرمون تثبيط إفراز هرمون النمو :

Somatotropin releasing - inhibiting factor (SRIF) or (GIF):

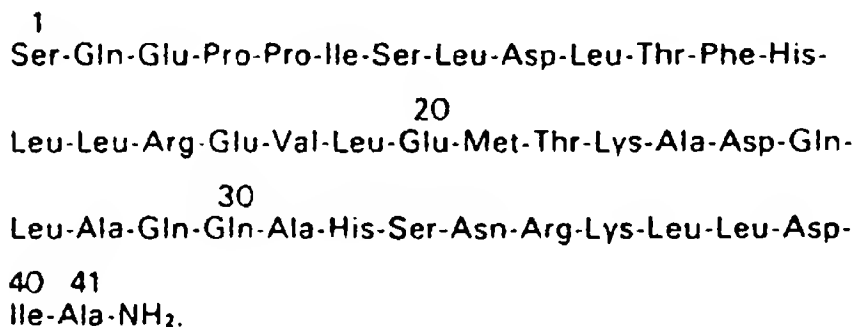
وأحيانا يسمى Somatostatin وهو يثبط إفراز هرمون النمو ويؤثر علي إفراز هرمونات البنكريات وبعض الهرمونات الأخرى .



٤ - هرمون أفراز هرمون ال ACTH :

Corticotropin releasing hormone (CRH):

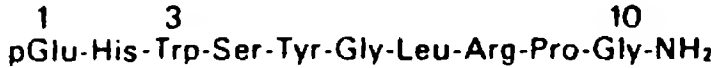
وهو يسبب إفراز هرمون ال ACTH والبيتا ليوتروپين (B LPH) - Lipotropin B وقد يكون الأخير هرمون البيتا أندورفين B - endorphin وعادة ما يكون ال ACTH هرمون الفا MSH في النخامية المتوسطة .



٥ - هرمون إفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية :

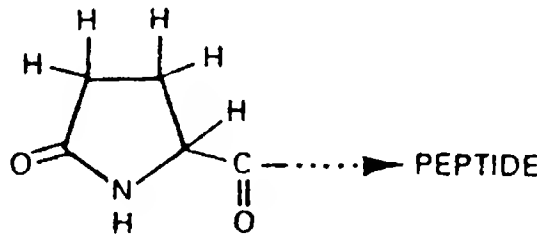
Gonadotropic releasing hormone (GnRH) :

يسبب إفراز هرموني FSH and LH .



لاحظ أن وجود الحمض الأميني Try علي الموقع رقم ٣ لازما لإرتباط الهرمون بمستقبله
ملاحظة :

في تركيب هرمون إفراز الهرمون المنبه للدرقية فإن العلامة * تشير إلي Proglytanyl
والعلامة ** تشير إلي الحمض الأميني عند النهاية C في التركيب كما يتضح من :



حيث يكون الـ Prolinamide في الـ TRH والـ Glycinamide في الـ GnRH والـ
Alanylamide في الـ CRH والـ Leucinamide في الـ GRH .

وهرمون Corticotrophic releasing hormone (CRH) عديد الببتيد ويسدو أن
هرمون الفازوبرسين يعتبر هرمون تابع أو مساعد له حيث يتم تخليق الفازوبرسين في
الهيوثالاماس ويمكن له أن ينبه إفراز الـ ACTH عندما يتم حقنه مباشرة داخل المخ إلا أن
تأثيره يتوقف علي وجود الـ CRH حيث ينبه الفازوبرسين نشاط الـ CRH .

أماكن تواجد هرمونات الإفراز في الجهاز العصبي المركزي

لقد أمكن تحديد أماكن وجود هرمونات الإفراز المختلفة داخل مختلف خلايا الجهاز العصبي المركزي باستعمال أجسام مناعية غير محددة ومرفقة ضوئياً Fluorescent - labled nonspecific antibodies حيث يتم الكشف عليها بالميكروسكوب الطيفي . ويمكن تحديد أماكن تواجد هرمونات الإفراز في الجهاز العصبي في الجدول التالي :

هرمون الإفراز	أماكن تواجده في مختلف مناطق الجهاز العصبي المركزي
TRH	النهايات العصبية للأنوية الظهرية المتوسطة Dorsomedial nucleus والنواة الجاربطنية Paraventricular nucleus ومنطقة Periforical .
GnRH	الخلايا العصبية الواقعة بالطبقة الخارجية للتوء المتوسط Median eminence قرب ساق القمع . كما يوجد كذلك عند نهاية هذه المنطقة من التوء المتوسط .
Somatostatin (GIH)	توجد الخلايا العصبية المحتوية عليه في التوء المتوسط ونواة الهيبوثالاماس الجاربطنية - والجهاز العصبي الطرفي - والقناة الهضمية - والغدة الدرقية - ومناطق عديدة من الجهاز العصبي المركزي - كما يوجد في نظام الـ Gastroenteropancreatic endocrine system .
(GRH)	يوجد في النواة المنحنية للهيبوثالاماس Arcuate nucleus .
(CRH)	يوجد في مناطق عديدة بخلاف المحور النخامي الهيبوثالامي المسمى Hypothalamic - hypophyseal axis . حيث يوجد في النواة المتوسطة للوزني المخيخ Central nucleus of the amygdala (للجهاز الحافي Limbic system) . وفي أقطاب الخلايا العصبية وزوائدها الشجيرية في القشرة . كما يوجد في ألياف النواة الظهرية الحركية dorsal motor وتنتهي الألياف العصبية المحتوية علي الـ (CRH) في النخامية العصبية ومناطق الهيبوثالاماس بالإضافة إلى التوء المتوسط .

وتتكون العديد من عديدات الببتيدات بخلاف هرمونات الإفراز داخل بعض الخلايا العصبية .
وفيما يلي بيان بأماكن تواجد كل منها .

عديد الببتيدات	أماكن وجوده
Substance P	الهيوثالاماس - القناة الهضمية - ومناطق عديدة من الجهاز العصبي المركزي .
Enkephalins	الجهاز العصبي المركزي - أنوية الهيوثالاماس وتشمل النواة الجاربطنية Paraventricular والنواة القبل بصرية المتوسطة Medial preoptic والبطنية المتوسطة Ventromedial والأنوية قبل الحليمية البطنية والظهرية dorsal and ventral premammillary والنواة المنحنية Arcuate وفي عشرين منطقة أخرى خارج الهيوثالاماس تشمل لب غدة فوق الكلية Adrenal medulla
Gastrin	يتوزع وجوده في الجهاز العصبي حيث يوجد في أنوية الهيوثالاماس الآتية : reventricular , Dorso - , and Ventromedian nuclei كما يوجد في الطبقة الخارجية للتوء المتوسط والقشرة المخية Cerebral cortex . كما يوجد أيضا في المعدة .
Angiotensin II	يوجد في الجهاز العصبي المركزي في النواة الجاربطنية ومنطقة preforminal area . وتوجد النهايات العصبية المحتوية علي هذه المادة في الطبقة الخارجية للتوء المتوسط وفي النواة الظهرية المتوسطة والمناطق البطنية للهيوثالاماس . كما توجد هذه المادة في أماكن خارج الهيوثالاماس حيث توجد في مناطق أخرى من المخ .

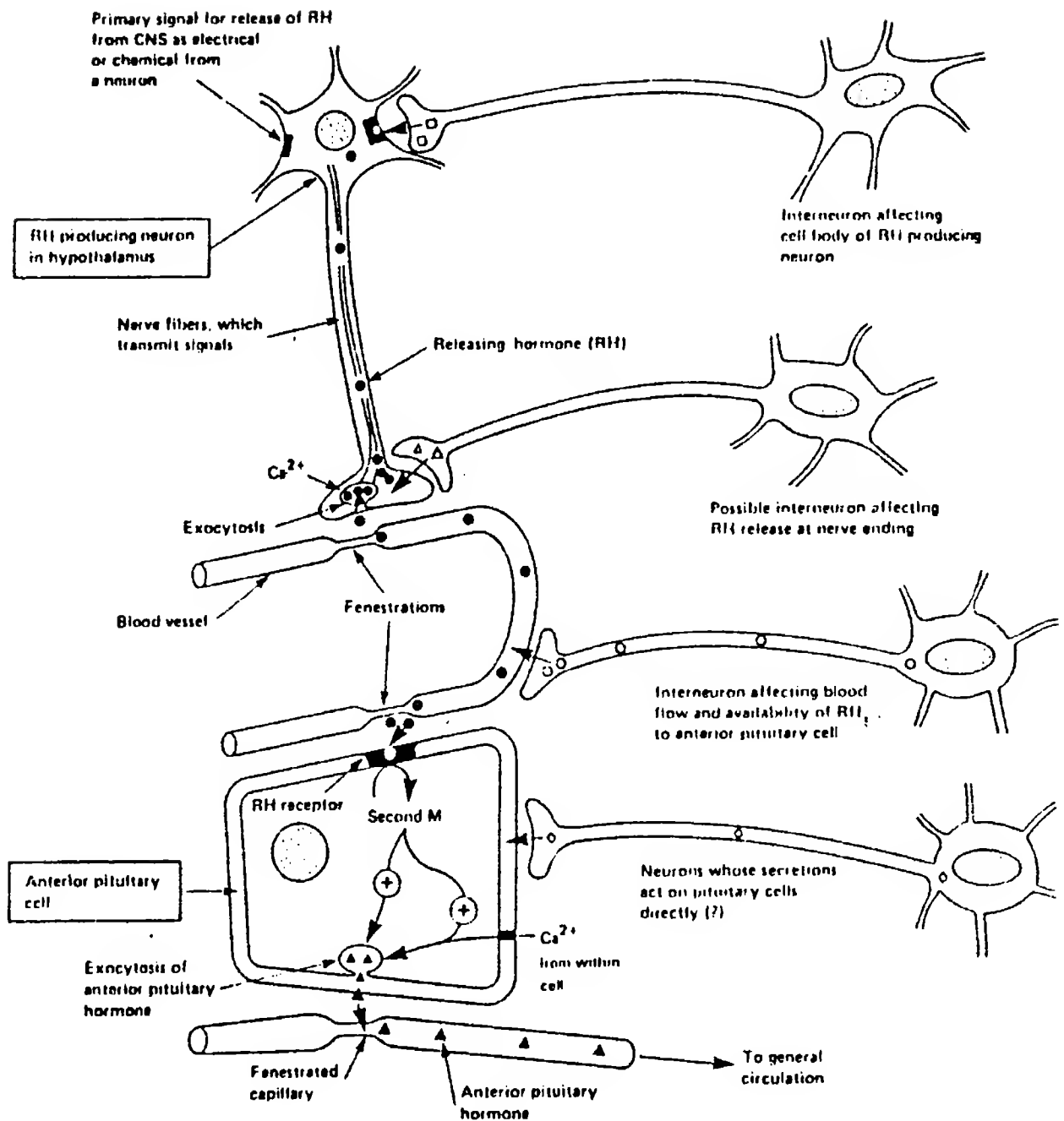
ميكانيكية إفراز هرمونات الهيبوثالاماس

تخلق الخلايا العصبية المتجمعة في أنوية الهيبوثالاماس المختلفة هرمونات الإفراز بعد أن تقوم بتجميع طلائع تلك الهرمونات في أجسامها . تنتقل هذه النواتج (هرمونات الإفراز المختلفة) من أجسام تلك الخلايا بعد تمام تخليقها إلى أسفل علي طول محاورها حتي تصل إلي نهايات العصب أو الألياف العصبية لتلك المحاور حيث تكون الإشارات العصبية المحدثه لإفرازها في إنتظارها عند هذه النقطة . ولما كانت معظم أجسام الخلايا العصبية المكونة لهرمونات الإفراز البتيدية Peptidergic neurons تقع في مناطق مختلفة من الهيبوثالاماس . لذا فيلزم أن تصل الإشارات العصبية المحدثه للإفراز إلي تلك الخلايا من مستويات أعلي والتي عادة ما تكون إشارات صادرة من الخلايا العصبية المفرزة للكولين Cholinergic neurons أو المفرزة للأمينات Aminergic neurons والموجودة في مناطق مختلفة من المخ . وقد تحدث هذه التنبيهات أو الإشارات من قرن آمون في الدماغ Hippocampus أو من لوزتي المخيخ Amygdala الموجودين في الجهاز العصبي الخافي Limbic system إما علي هيئة إشارات كهربية متولدة نتيجة إختلاف فرق الجهد علي الليفة العصبية electric signal أو إشارات كيميائية تنتقل عن طريق إتصال بعض الخلايا العصبية الوسطية . يدخل هرمون الإفراز - بعد أن يتم إفرازه من الهيبوثالاماس - إلي داخل الشعيرات الدموية للدورة البابية المغلقة والتي تصل التواء المتوسط بالنخامية الغدية وذلك من خلال ثقب موجود في جدر تلك الشعيرات الدموية أو من خلال أماكن تتميز برقة هذه الجدر وتعرف هذه الأماكن بالإختناقات Fenestrations . تنتقل هرمونات الإفراز عن طريق الدورة البابية المذكورة حتي تصل إلي خلايا النخامية الغدية المستهدفة حيث تخرج من الشعيرات الدموية عندها - من خلال ثقب أو جدر رقيقة مماثلة - لترتبط بالمستقبل الخاص بها علي الغشاء الخلوي لتلك الخلايا . عندئذ - وكنتيجه لفعل هذا الارتباط - تولد رسالة ثانوية Second messenger تعمل علي زيادة معدل

تحريك أيونات الكالسيوم داخل خلية النخامية الغدية المستهدفة فتزيد تراكم هذه الأيونات في سيتوبلازم تلك الخلايا . ويعمل ذلك علي إفراز هرمون النخامية الغدية المنبه Stimulating hormone الذي يدخل إلي الدورة الجهازية العامة عن طريق ثقب في جدر أو عيتها أو من خلال جدرها الرقيقة . ينتقل هرمون النخامية المنبه هذا في الدورة الجهازية حتي يصل إلي خلايا الغدة المستهدفة Cells of the target gland والتي تحتوي أغشيتها علي مستقبل خاص بهذا الهرمون . يرتبط الهرمون بمستقبله وبنفس الطريقة يتولد نتيجة لهذا الارتباط رسالة ثانوية تعمل علي إفراز خلايا الغدة المستهدفة لهرمونها الذي يكون له تأثيرات واستجابات هرمونية خاصة .

ومما يجدر الإشارة إليه أن كثير من الخلايا العصبية المتوسطة تظهر تأثيرا تنظيميا علي مختلف مستويات عملية الإفراز السابق الإشارة إليها . فهناك من الخلايا العصبية ما يقترن نهاية محورها بجسم خلية الهيبوثالاماس حيث تنقل إليه الإشارة الأولية بتكوين هرمون الإفراز والتي عادة ما تكون كيميائية (سيراتونين Serotonin أو أمين آخر) وكذا يوجد إرتباط أو تأثير لخلايا عصبية متخصصة علي نهاية أعصاب خلايا الهيبوثالاماس حيث تؤثر علي إفراز هرمون الإفراز من نهاية العصب ثم خلايا تؤثر علي تدفق الدم في الدورة البائية المغلقة، وأخري تؤثر علي مستوي خلية النخامية الغدية المستهدفة لهرمون الإفراز .

ويوضح الشكل التخطيطي التالي ما سبق أن سقناه من شرح لميكانيكية إفراز وانتقال وتأثير هرمونات الهيبوثالاماس الإفرازية .



ويبين هذا الرسم العلاقة التائية بين خلايا الهيوتالاماس المفرزة لهرمونات إفراز هرمونات النخامية الغدية المنبهة وكذا التأثيرات المختلفة للخلايا العصبية الوسطية المؤثرة علي مختلف مستويات هذه العلاقة وهي علي أربعة مستويات محتملة نبينها كما يلي :

١ - خلية عصبية ووسطية مؤثرة علي جسم الخلية العصبية المنتجة لهرمون الإفراز في

الهيوتالاماس. Enterneuron affecting cell body of (RH) producing neuron.

٢ - خلية عصبية - يحتمل وجودها - مؤثرة علي إفراز هرمون الإفراز من نهاية العصب.

Possible enterneuron affecting (RH) release at nerve ending .

٣ - خلية عصبية ووسطية مؤثرة علي تدفق الدم وتوصيل هرمون الإفراز إلي خلايا النخامية

الغدية

Interneuron affecting blood flow and availability of (RH) to anterior pituitary cell

٤ - خلايا عصبية يؤثر إفرازاتها علي خلايا النخامية مباشرة .

Neurons whose secretions act on pituitary cells directly .

هذا ويوضح الشكل التالي الأسلوب المقترح لتأثير عامل الإفراز وهو عامل إفراز

الهرمون المنبه للغدة الدرقية (TRH) في هذه الحالة والذي يرتبط تأثيره بتنبيه تمثيل الفوسفوليبيدات وتحريك الكالسيوم وإفراز هرمون البرولاكتين من النخامية الغدية .

يرتبط هرمون الـ (TRH) بمستقبله علي غشاء النخامية الغدية حيث يؤدي ذلك

إلي تحول مركب الـ (TPI) 5 - diphosphate , 4 - Phosphatidylinositol الـ

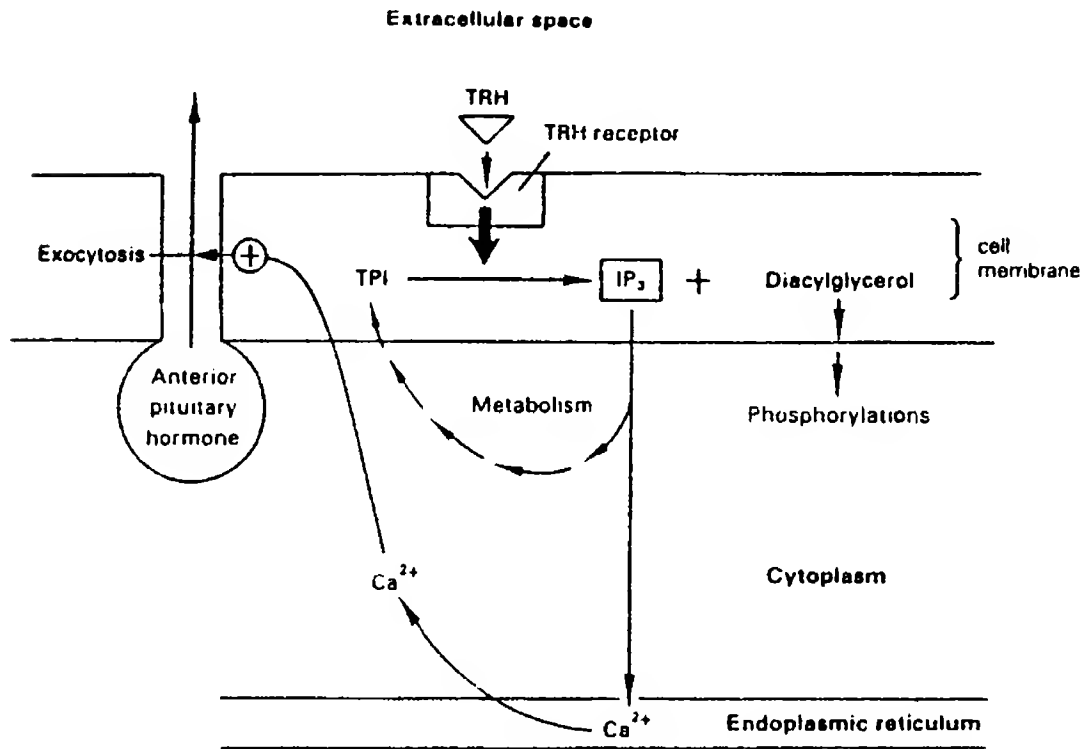
. Inositol triphosphate (IP 3) + diacylglycerol

غير أن طريقة تنبيه عملية إرتباط عامل الإفراز بمستقبله علي غشاء خلية النخامية غير

واضحة حتي الآن . ويعمل المركب الناتج من هذا التفاعل (IP3) علي تنبيه خروج أيونات

الكالسيوم من الشبكة الاندوبلازمية إلى سيتوبلازم الخلية حيث يساعد علي تنبيه إفراز هرمون النخامية الغدية بطريقة التخلّاق الخلوي Exocytosis.

هذا ويعمل هرمون إفراز الهرمون المنبه للدرقية (TRH) علي الفقد السريع لمركب phosphatidylinositol وتحويله الي 1,2 - diacylglycerol وحمض الفوسفاتيديك phosphatidic acid في خلايا ال Mammothrophs في نخامية الفأر .



الغدة الدرقية

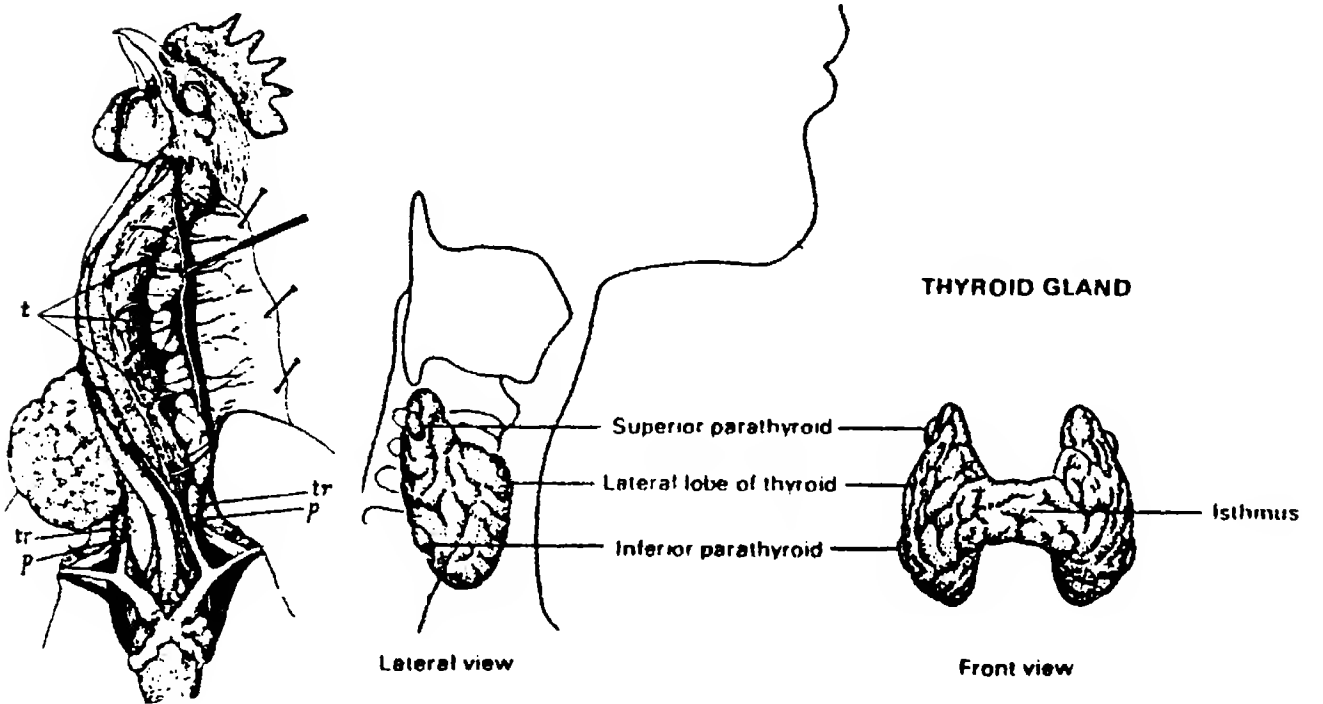
Thyroid gland

موقع الغدة وتركيبها الخلوي :

تتكون الغدة الدرقية في جميع الحيوانات (ماعدا الخنزير) من فصين يضاويين أو كرويين لونهما أحمر يقعان علي جانبي القصبة الهوائية وفي مقدمتها . وقد يصل فصي الغدة شريط من نسيج ضام يسمى البرزخ (Isthmus) كما هو الحال في الماشية . وقد يكون البرزخ غير واضح أو غائبا كما في الخيل والأغنام والماعز . ويتراوح وزن الغدة الدرقية في الإنسان البالغ ما بين ١٥ : ٢٠ جراما .

ويوضح الشكل التالي موقع الغدة الدرقية في الإنسان والدجاج وعلاقته بموقع

الغدتين الجاردرقية والتموسية .

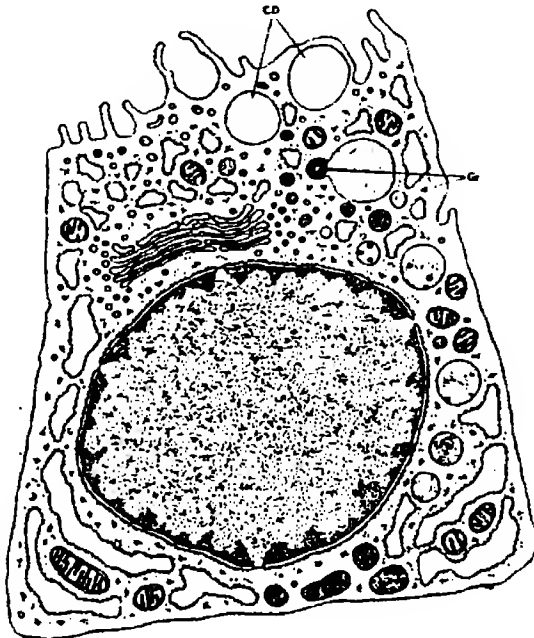


ويتضح من الرسم السابق أن الغدة الدرقية في الإنسان تتكون أيضا من فصين أحدهما أيمن والآخر أيسر لونهما بني محمر . ويقع الفصان علي الجزء الأسفل من المري والأعلي من القصبة الهوائية ويتصل الفصان ببعضهما بواسطة برزخ . وتمتد فواصل تحت الكبسولة الداخلية تقسم فصوص الغدة إلي فصيصات مختلفة الشكل والحجم . وتتكون الفصيصات من حويصلات غدية عديدة glandular follicles تختلف في شكلها من البيضاوي إلي الكروي حسب درجة نشاط الغدة . وتعتبر الحويصلات الغدية الوحدات التركيبية والوظيفية الأساسية للغدة . ويبلغ عدد الحويصلات الغدية في درقة الإنسان من ٢٠:٣٠ مليون حويصلة . وتتكون كل حويصلة من طبقة واحدة من الخلايا الطلائية التي تختلف في شكلها من المكعب إلي المفلطح إلي العمادي حسب درجة نشاط الغدة . وترتكز هذه الخلايا علي غشاء قاعدي basement membrane . وتعتبر هذه الخلايا مصدر إفراز هرمونات الدرقية .

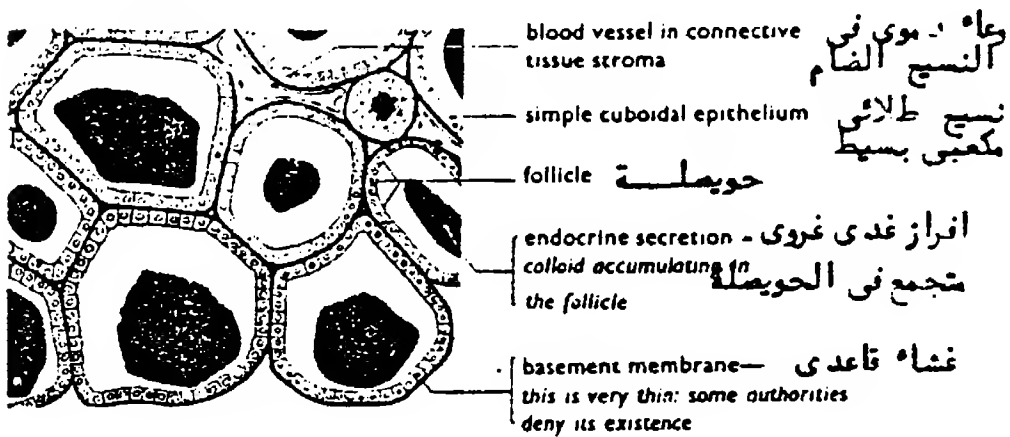
وتتكون أنسجة الغدة الدرقية من نوعين أساسيين من الخلايا هما : الخلايا الحويصلية Follicle cells والخلايا الجارحويصلية Parafollicular cells والتي تسمى بالـ C cells . وتوجد الخلايا الجارحويصلية علي الجدار الحويصلي أو المسافات بين حويصلية Interfollicular spaces ويوضح الفحص بالميكروسكوب الإلكتروني والدراسات المستوكيميائية إلي إحتواء تلك الخلايا علي تركيزات عالية من إنزيم (ألفا جلسروفوسفات هيدروجيناز) α -glycerophosphate hydrogenase كما ثبت أن تلك الخلايا هي المسئولة عن إنتاج وإفراز هرمون عديد الببتيد يعرف بإسم الكالسيتونين Calcitonin الذي يعمل علي تخفيض مستوى الكالسيوم في الدم وهو ما سيأتي ذكره عند الكلام عن الغدة الجاردرقية .. وتمتاز الحويصلة الغدية والتي تعتبر أصغر وحدة وظيفية للغدة الدرقية بكونها تركيب مستدير Criptlike Spheroidal Structure يتراوح قطرها ما بين ٠.٥ ر : ٥ ر ملليمتر

وتتركب الحويصلة من طبقة واحدة من الخلايا الطلائية تحيط بفراغ الحويصلة الذي يمثل
محلول بروتيني لزج (محلول غروي) وتغلف الحويصلة بالغشاء القاعدي الذي يحيط بطبقة
الخلايا الطلائية للحويصلة من الخارج . ويمتاز السائل الغروي في الحويصلة النسيجية بأنه
رائق المظهر وهو عبارة عن النواتج الإفرازية لخلايا الحويصلة الغدية والتي تتكون أساسا
من جلوبيولينات الدرقية Thyroglobulins ويعتبر السائل الغروي الصورة المخزنة
لهرمونات الدرقية . وتحتوي خلايا الحويصلة الغدية على شبكة إندوبلازمية خشنة
واضحة (RER) visible Rough Endoplasmic Reticulum تشغل معظم الجزء القاعدي
والواقع بجوار نواة الخلية . وتختلف الفراغات الموجودة في هذه الشبكة في الحجم والشكل
ويكرس معظمها في تخليق الثيروجلوبيولين . ويأخذ جهاز جولجي في خلايا الحويصلة نفس
شكل وتركيب مثله الموجود في باقي الخلايا الإفرازية . وهو عادة ما يقع في الناحية القمية
للنواة . ويوجد في خلايا الحويصلة أيضا حويصلات ذات إفراز خارجي exocytic vesicles
تحتوي على ثيروجلوبيولين .

ويوضح الشكل التالي تركيب الخلية الطلائية الحويصلية .



أما الفراغ بين حويصلي Interfollicular space فيتكون من نسيج ضام يحتوي علي خلايا لمفاوية وخلايا أكولة Lymphocytes and Macrophages . كما تحتوي علي مجاميع من الخلايا الطلائية تحيط بالفراغ وهي عبارة عن حدر بعض الحويصلات الغدية وليست تراكيب خاصة . كما قد يحتوي النسيج بين حويصلي – في بعض الأحيان – علي أجزاء صغيرة من نسيج الغدة الجاردرقية أو الغدة التيموسية منغمسة في الغدة الدرقية . ويوضح الشكل التالي شكلا تخطيطيا لقطاع عرضي في الغدة الدرقية .



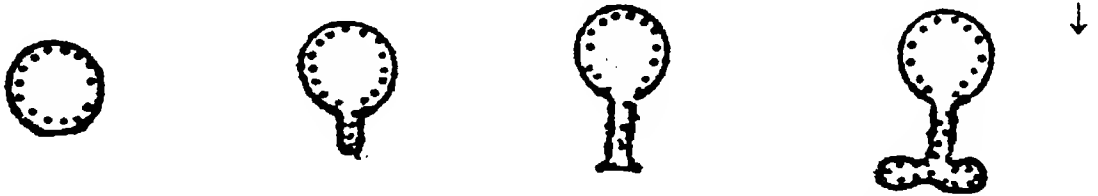
منشأ الغدة الدرقية وتطورها الجنيني Embryonic Development :

تنشأ الغدة الدرقية في المراحل الجنينية الأولى نتيجة حدوث بروز خارجي في أرضية الأمعاء الأمامية من الجيوب البلعومية الأولى والثانية يعرف بالردب أو الجيب الدرقي Thyroid diverticulum . يستمر هذا البروز بعد ذلك في النمو بطيئا حيث يتفرع الي فرعين

مع إستمراره في الإستطالة ليكون ما يعرف بالقناة الدرقية Thyroglossal duct والتي تتلاشي تدريجياً أثناء الأطوار الجنينية المتقدمة ماعدا الجزء السفلي منها والذي يكون مع الفرعين السابق تكوينهما بعد انفصالهما من الأمعاء الأمامية Fore gut فصي الغدة الدرقية اللذان يستقران علي جانبي القصبة الهوائية يربطهما النسيج الضام الجنيني وهو ما يصوره الشكل التخطيطي التالي .

(٤) تفرع البروز الي → (٣) إستطالة البروز → (٢) تكوين بروز في → (١) الأمعاء الأمامية

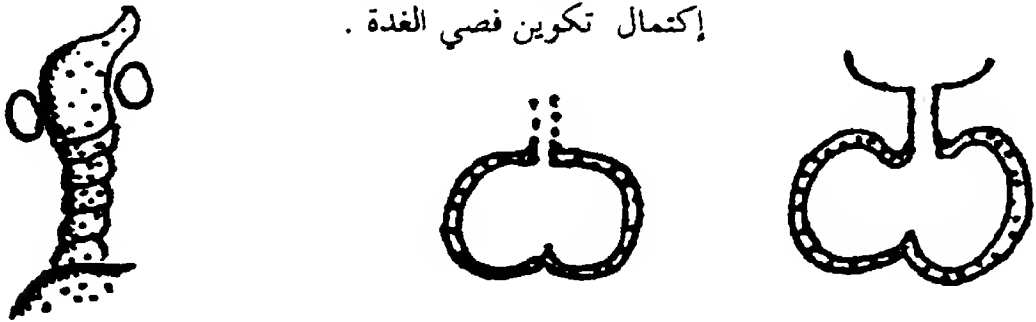
فرعين المتكون أرضية الأمعاء



(٥) إستمرار نمو الفرعين ← (٦) تلاشي البروز المتكون ← (٧) إستقرار فصي الغدة

ما عدا الجزء السفلي منه مع علي جانبي القصبة الهوائية

إكتمال تكوين فصي الغدة .



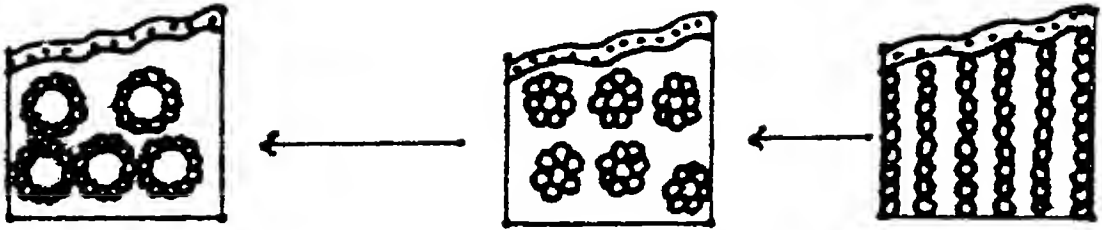
وتتكون الحويصلات الغدية في الأطوار الجنينية المبكرة علي هيئة أحبال خلوية

تتجمع بعد ذلك في مجاميع أو كتل أو أعشاش خلوية Cell nests or mass cells لتكون بها

تجاويف داخلية تملأ بالمادة الغروية وتأخذ شكل الحويصلات الغدية .

ويمكن تصوير ذلك في الشكل التخطيطي التالي .

تكوين الأحبال الخلوية ← تكوين الأعشاش ← تكوين الحويصلات



الإمداد الدموي للغدة الدرقية : Blood Supply

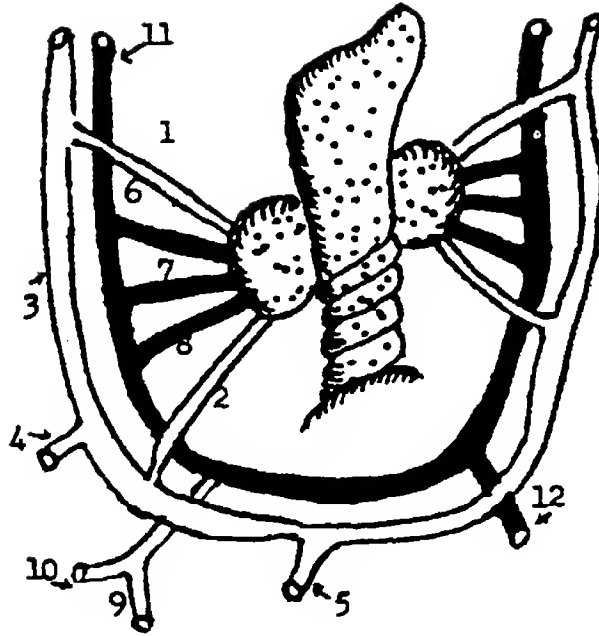
يتم الإمداد الدموي الشرياني للغدة عن طريق الشرايين الدرقية Thyroid arteries (TA) وهي الشريان الدرقي العلوي Superior Thyroid Artery (STA) والشريان الدرقي السفلي Inferior Thyroid Artery (ITA) وهما يتفرعان من الشريان السباتي المشترك Common carotid artery (CCA) الذي يتفرع بدوره من قوس الأورطي أو Aortic arch . ويخرج الدم الوريدي من كل فص من فصوص الغدة عن طريق الاوردة الدرقية الثلاثة الآتية :

١) الوريد الدرقي العلوي Superior Thyroid Vein

٢) الوريد الدرقي الأوسط Middle Thyroid Vein

٣) الوريد الدرقي السفلي Inferior Thyroid Vein

وتصب كل هذه الأوردة الدرقية الثلاثة في الوريد الوداجي الداخلي Internal Jugular Vein ويمكن تصوير الإمداد الدموي للغدة الدرقية تخطيطيا كما يلي :



- 1)Anterior Thyroid Artery 2) Posterior Thyroid Arter 3) Common Caroted Artery
4) Sub-Clavian artery 5)Aortic Arch 6) Anterior Thyroid Vein 7)MiddleThyroid
Vein 8)Posterior Thyroid Vein 9)Internal jugular vein10) Sub-clavian vein 11)
Anterior vena cava 12) Innomenate vein.

الإمداد العصبي للغدة :

إن معظم الألياف العصبية التي تمتد إلى الغدة الدرقية من النوع السمبثاوي

الغير مغمدة والمعروف بإسم Sympathatic post ganglionic non mylinated nerve fi-

bres والتي تنشأ من العقد العنقية العلوية Superior cervical ganglia والتي تدخل

الغدة مع الأوعية الدموية . وقليل منها يأخذ شكل الشبكة وتحيط بالحويصلات إحاطة تامة .

هرمونات الدرقية

Thyroid Hormones

تلعب الغدة الدرقية وإنتاجاتها الهرمونية دوراً لا غنى عنه في التأثير على العديد من التفاعلات البيوكيميائية على مستوى الأنسجة الطرفية التي تنظم في مجملها معدل التمثيل الغذائي القاعدي (The Basal Metabolic Rate (BMR) للجسم. وتعتبر العضلات الهيكلية وعضلات القلب والكبد والكلي من الأنسجة الأساسية المستهدفة لفعل هرمونات الغدة الدرقية ويعرف معدل التمثيل الغذائي القاعدي بأنه كمية الطاقة المقاسة والتي ينتجها الجسم بعد تمام إمتصاص الغذاء من الأمعاء . وهو يتناسب مع كل من كمية الأكسوجين المستخدمة والمساحة السطحية للجسم (حجم أو مسطح الجسم) ويعبر عنها بوحدات القياس كالوري لكل متر مربع من مساحة سطح الجسم في الساعة أو اليوم . ويرمز لكل ١٠٠٠ كالوري بالكيلو كالوري . ويختلف ال (BMR) باختلاف الجنس والعمر ومعدل نشاط الغدة الدرقية كما يتضح من الجدول التالي الذي يوضح قياسات ال (BMR) في الإنسان :

الجنس ودرجة نشاط الغدة الدرقية	مستوي ال BMR
رجل طبيعي الغدة الدرقية Euthyroid male	٣٠:٤٠ كيلو كالوري لكل متر مربع ساعة
إمرأة طبيعية الغدة الدرقية Euthyroid female	أقل من الرجل بمقدار ٦ : ١٠ %
نقص نشاط الغدة الدرقية Hypothyroid	٢٠:٢٥ كيلو كالوري لكل متر مربع ساعة
فرط نشاط الغدة الدرقية Hyperthyroid	٦٠:٦٥ كيلو كالوري لكل متر مربع ساعة

ويعتبر كل من الثيرونين (T4) والثيرونين ثلاثي اليود Triiodothyronine (T3) هرمونات الدرقية الأساسية . والتي تحتوي علي أربعة أو ثلاثة ذرات من اليود علي التوالي . وعليه فيعتمد النشاط الطبيعي للغدة الدرقية علي توفر كمية كافية من اليود في الغذاء . ويعاني الفرد من إنخفاض أو نقص معدل اليود الغذائي حيث يصاب بالجوايتز المتوطن Endemic goiter وهو تضخم مستمر في الغدة الدرقية ويحدث ذلك في الإنسان إذا قل معدل اليود في الغذاء عن ٢٠:٥٠ ميكروجرام في اليوم ، ويمكن علاج هذه الحالة بتناول اليود علي صورة يوديد البوتاسيوم علي فترات كل ٦ شهور .

وتحتوي الغدة الدرقية علي نسبة عالية من اليود علي صورة متحدة مع البروتين سواء أكان ذلك داخل الحويصلات الغدية نفسها أو في المادة الغروية الموجودة في الفراغ الحويصلي ويسمي البروتين الموجود في المادة الغروية في الفراغ الحويصلي بالثيروجلوبيولين Thyroglobulin وهو البروتين الرئيسي الموجود بالغدة. ويتحداه مع اليود يكون أيودو ثيروجلوبيولين Iodothyroglobulin وهو مركب يحتوي علاوة علي الأحماض الأمينية المحتوية علي اليود علي كربوهيدرات علي صورة هكسوز أمين يصل نسبته الي ١٠٪. ويختلف وزنه الجزيئي باختلاف الحيوانات حيث يتراوح ما بين ٦٠٠٠٠٠ إلى ٧٠٠٠٠٠٠ . ويحتوي الثيروجلوبيولين علي العديد من الأحماض الأمينية مثل الهستيدين Histidin والفينايل ألانين Phenylalanin واللايسين Lysine والأرجنين Arginine والثيروزين Tyrosine والتريبتوفان Tryptophan والليوسين Leusine والمثيونين Methionine والألانين Alanine والجلاليسين Glycine والسيستين Cystine والفالين Valine فضلا علي احتواؤه علي مشتقات من ثلاثة أحماض أمينية هي : L - tyrosine , L - thyronine , L - histidine . ويخزن الثيروجلوبيولين في الغدة ولا يخرج منها إلي الدم إلا في صورة هرمون وذلك بعد تحلله بواسطة الإنزيمات المحللة للبروتينات Proteolytic enzymes ويتم تحليل جزيئات

الثيروجلوبولين داخل الحويصلات الغدية تحت تأثير إنزيم البروتياز **Protease** للذي يفرز من الخلايا الطلائية المبطنة للحويصلات الغدية ويمر إلى السائل الغروي . وينتج عن تحليل الثيروجلوبولين عديد من المركبات الثيروزينية المحتوية على اليود والمسماه **Iodinated Tyro-syl** والتي تشمل **(MIT) and (DIT) Mono and Di - iodotyrosine** .

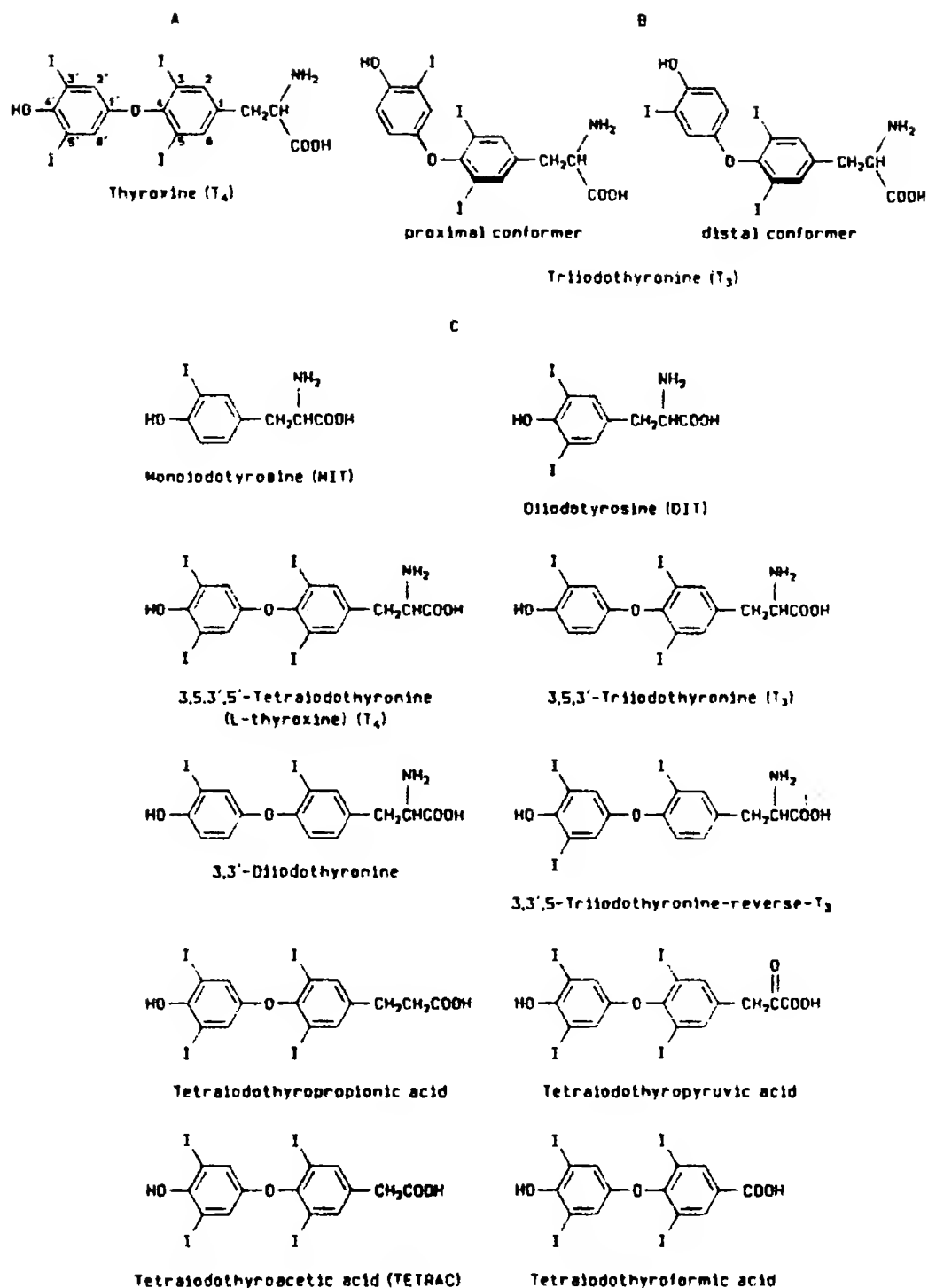
ويعتبر تحليل الثيروجلوبولين الموجود داخل الحويصلات الغدية من أهم الشروط الواجب توفرها لتكوين وإفراز هرمونات الدرقية . ولقد أصبح من الثابت الآن تحليل الثيروجلوبولين بعد دخول السائل الغروي داخل الخلية الحويصلية وهو ما يحدث نتيجة لعملية الالتحاق الخلوي أو الإفراز الداخلي **Endocytosis** ويدخل الثيروجلوبولين داخل الخلايا الحويصلية عن طريق طريق بروزات علي هيئة أقدام كاذبة من غشاء الخلية المواحه لفراغ الحويصلة والتي تعمل علي دخول قطرات السائل الغروي داخل الخلية عن طريق إعادة الإمتصاص الإلتهامي **phagocytic reabsorption** كما يتم دخول جزء من الغرويات داخل الخلايا الحويصلية عن طريق ما يعرف بالإمتصاص الخلوي الدقيق **micropinocytosis** إلا أنه يوجد احتمال كبير في أن يلعب الإمتصاص الخلوي الدقيق الدور الأساسي في عملية دخول الغرويات داخل الخلايا الحويصلية وبالتالي في تكوين وإفراز هرمونات الدرقية وذلك تحت ظروف الراحة . كما يوجد احتمال لإحتواء خلايا الحويصلات الغدية علي أنيبات دقيقة جدا لها علاقة بدخول الحبيبات الغروية داخل تلك الخلايا. ولقد لوحظ أن تعطيل تكوين تلك الأنيبات عن طريق المعاملة بالكولشيسين **Colchicine** يؤدي إلي تعطيل تكوين هرمونات الغدة الدرقية من خلايا الحويصلات الغدية . هذا وعادة ما يشاهد الليزوسومات **Lysosomes** مرتبطة إرتباطا وثيقا بالقطرات الغروية المنتصة داخل الخلايا الحويصلية مما يدعو إلي الاعتقاد في أن لها دورا في تكوين هرمونات الغدة الدرقية من الثيروجلوبولين .

تركيب هرمونات الغدة الدرقية :

تقوم الغدة الدرقية في الثدييات بالتخليق الحيوي وتخزين وإفراز نوعين من المركبات

الهرمونية هي الثيروكسين أو الثيرونين رباعي اليود (L - 3,5,3',5' tetraiodothyronine (T₄) والثيرونين ثلاثي اليود (L - 3,5,3' triiodothyronine (T₃) ويعتبر الثيرونين thyronine الحمض الأميني الأساسي لتكوين سلسلة أيودية iodinated series لهرمونات الدرقية النشطة. والثيرونين عبارة عن L - phenylalanine - (4' - hydroxyphenoxy) - 4 .

والشكل الآتي يوضح تركيب الثيروكسين رقمت فيه ذرات الكربون المكونة للحلقتين العطريتين Aromatic rings الداخلة في تركيبه كما بينا في الشكل تركيب الثيرونين ثلاثي اليود triiodothyronine ومشابهات تلك المركبات الهرمونية وطلائعها .



مشابهات هرمون الدرقية :

لقد إظهرت الدراسات المكثفة عن العلاقة التركيبية والوظيفية لهرمونات الدرقية علي وجوب إحتواء المركبات ذات النشاط الهرموني المشابه لهرمونات الدرقية علي لب مركزي محب للشحم Central lipophilic core يحتوي علي مقدار من البدائل علي ذرات الكربون أرقام ٣ ، ٥ ، ٣ ، ٥ علي إلا تكون بالضرورة ذرات يود ومجموعتين أنيونية anionic groups عند الطرف البعيد من الجزئ. وعليه يمكن حدوث تحور شديد في التركيب الجزئي لهرمونات الدرقية دون حدوث فقد كبير في النشاط البيولوجي لها . فيمكن مثلا إحلال البروم أو الفلور أو النترات محل اليود علي ذرات الكربون أرقام ٣ ، ٥ ، ٣ ، ٥ مع فقد بسيط في النشاط البيولوجي كما يمكن إستبدال سلسلة الألانين الجانبية alanine side chain إما بمجموعة فورمات formate أو خللات acetate أو بروبيونات propionate أو بيروفات pyruvate مع حدوث بعض الإختفاض في النشاط البيولوجي دون تمام فقد هذا النشاط . ويمكن أيضا إستبدال الرابطة الإثيرية Ether Link الموجودة بين الحلقتين الفينوليتين two phenolic rings برابطة كيريتية أو ميثيلين وبالتالي تظهر مشابهات كثيرة لهرمونات الدرقية أوردنا بعضها في الرسم السابق .

وتتمتع المركبات ذات النشاط الدرقي والتي لا تحتوي علي أي بديل علي ذرة الكربون رقم (5') بدرجة عالية من النشاط الحيوي أكثر من تلك التي تحتوي علي أي من البدائل المذكورة علي هذا الموقع . وعليه فيكون ال (T₃) أكثر نشاطا من الناحية البيولوجية من ال (T₄) بمقدار ٥ : ٨ مرات . كما تكون المركبات ثنائية أو ثلاثية البدائل والتي ينقصها وجود واحد أو اثنين من تلك البدائل علي ذرات الكربون ٣ أو ٥ الموجودة علي الحلقة الأولى من الجزئ ذات نشاط هرموني ضعيف أو غير محسوس .

ويوجد ال (T₃) بصورة المختلفة بتركيزات منخفضة في الغدة الدرقية أو في الدم

حيث يتكون نتيجة نزع ذرة يود من الثيروكسين (T₄) .
وللبدائل المحتوية علي حمض الخليك والمشتقة من ال (T₃) أو ال (T₄) والمعروفة
باسم (TRIAC or TETRAC) أي Tri or Tetra - iodothyroacetic acid أهمية
فسيولوجية حيث أنها تتكون نتيجة نزع مجموعة الأمين deamination ومجموعة
الكربوكسيل decarboxylation من المركبات الأساسية (T₄) أو (T₃) .
هذا ونلخص في الجدول التالي التأثيرات البيولوجية لبعض مشابهاث الثيروكسين :

Compound	Percentage of thyroxine-like activity			Comments
	Goiter prevention	Calorigenic	Other	
Iodinated thyronines				
L-Thyroxine	100	100		
3,5,3'-Triiodo-L-thyronine	500-800	300-500		
3,3',5'-Triiodo-L-thyronine	<1	<1		
3,3'-Diiodo-DL-thyronine	<1	<3		
3-Iodo-DL-thyronine	<2	<2		
3' or 5' position phenolic ring substituents				
3',5'-Dibromo-3,5-diiodothyronine	7-10			
3'-Bromo-3,5-diiodothyronine	130-200			
3',5'-Dichloro-3,5-diiodo-L-thyronine	15-27			
3'-Chloro-3,5-diiodo-L-thyronine	27			
3 or 5 position phenolic ring substituents				
3,5-Dibromo-3',5'-diiodo-DL-thyronine		12		
3,5-Dichloro-3',5'-diiodo-DL-thyronine		0.2		
Side chain alterations				
3,5,3',5'-Tetraiodothyroacetic acid	57	10-15		
3,5,3',5'-Tetraiodothyropyrivic acid	75	10-20		
4'-Phenolic hydroxyl substituents				
O-Methyl-DL-thyroxine		50	5	In myxedema patients
Altered ether linkage				
Thyroxine sulfur analog			>10	In myxedema patients
3,5-Diiodo-4-(3',5'-diiodo-4'-hydroxy-phenyl)-DL-phenylalanine			<0.3	Rat heart rate

تمثيل اليوديد : Iodide Metabolism :

يعتمد تخليق هرمونات الدرقية على الإمداد المستمر من اليود في الغذاء حيث يوجد حوالي ٩٠ : ٩٥ ٪ من يود الجسم في الغدة الدرقية . يمتص اليود (iodine) عن طريق الأمعاء بعد إختزلة إلى يوديد . ينتقل اليوديد الغير عضوي inorganic iodide بعد ذلك في الدم بواسطة مجموعة من بروتينات البلازما . فبينما يبلغ اليوديد الكلي في بلازما الدم ٨ : ١٥ ميكروجرام / مليلتر تكون الكمية منه المرتبطة بالبروتين حوالي ٦ : ٨ ميكروجرام / مليلتر . يمر اليود بعد دخوله إلى الغدة الدرقية بسلسلة من الخطوات التمثيلية إلى أن يدخل في تكوين هرمونات الغدة الدرقية ويمكن تلخيص تلك الخطوات فيما يلي :

(١) يدخل اليوديد إلى الخلايا الحويصلية للغدة الدرقية عن طريق الانتقال النشط أو الفعال Active transport .

(٢) يتحد اليود بالتيروزيل Tyrosyl الموجود في بروتين الثيروجلوبيولين مكونا Iodotyrosine

(٣) تنتقل ال Iodotyrosines وتتحدا داخل الثيروجلوبيولين لتكون ال (T₃) وال (T₄) .

(٤) يتحلل الثيروجلوبيولين مع إستمرار إفراز ال (T₃) وال (T₄) علي صورة Iodotyrosines وال Iodothyronines حرة .

(٥) يتم إستخدام اليود الناتج من نزع اليود من مركبات ال Iodotyrosines داخل خلايا الحويصلات الغدية في الغدة الدرقية في تكوين وتخليق الهرمونات مرة أخرى .

أنتقال اليود Iodide Transport :

ينتقل اليود من الدم خلال الغشاء القاعدي لخلايا الحويصلات الغدية بواسطة الانتقال النشط أو الفعال Active Transport وتبلغ الكميات النسبية لليود في الدرقية بالنسبة للسيرم أو البلازما وهو ما يعبر عنه بالنسبة (T : S) أو ال (T : P) حيث ترمز ال (T) إلى ال Thyroid وال (S) إلى السيرم وال (P) إلى البلازما حوالي ٢٠ - ٣٠ : ١ تحت

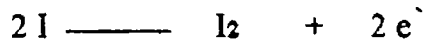
الظروف الطبيعية وتصل إلى ٣٠٠ : ١ تحت ظروف نقص اليود في الغذاء . ويتم إنتقال اليود وتركيزه في الخلايا ضد التدرج الكهربائي أو الكيميائي . وتلعب كل من أيونات الصوديوم أو البوتاسيوم وال ATPase دورا هاما في هذا الإنتقال ويحدث نفس النوع من الإنتقال لليود في خلايا الغدد الندية والغدد اللعابية والخلايا الجدارية للغشاء المخاطي المعدي والمشيمة .

ويعتبر هرمون الثيروترولين (Thyrotropin) أو ال (TSH) المفرز من النخامية الغدية أهم عامل فسيولوجي مؤثر علي معدل دخول اليود إلى خلايا الحويصلات الغدية للغدة الدرقية كما ينبه ال cAMP معدل دخول اليود إلى تلك الخلايا .

ويعتقد أنه بمجرد دخول اليود إلى خلايا الحويصلات الغدية للدرقية فإن نسبة منه تتحرك عبر تلك الخلايا وتخزن في فراغ الحويصلة الغدية مع المواد الغروية الموجودة في هذا الفراغ . إلا أنه لم يمكن حتي الآن تمييز أو تحديد أي نوع من البروتين المرتبط باليود في الجزء الغروي من محتوى فراغ الحويصلة الغدية .

ميكانيكية التأييد : Mechanism of Iodination

يتم أكسدة اليودور Iodide بعد دخوله إلى خلية الحويصلة الغدية وقبل أن يتحول إلى الصورة العضوية Organification حيث ينفرد الكترونان كما يتضح من المعادلة الآتية :

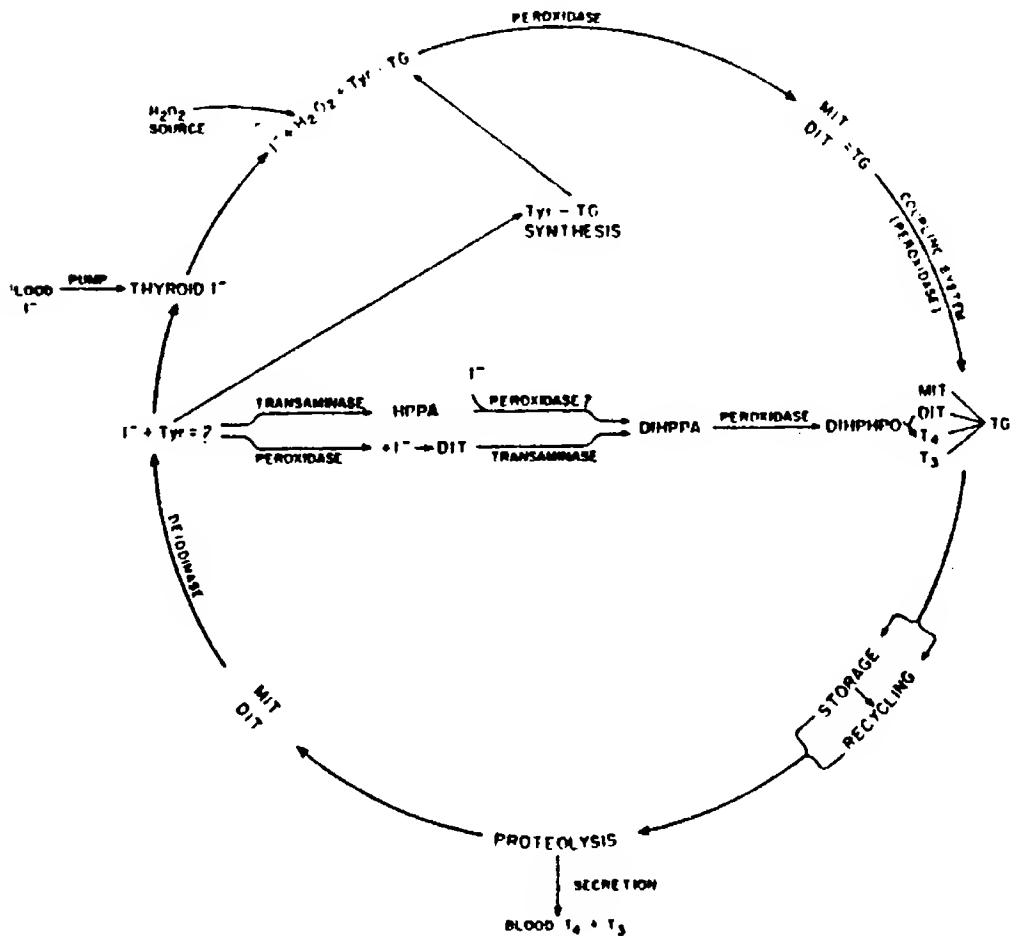


ويعتبر كل من ال O_2 وال H_2O_2 من المركبات الجيدة لإستقبال الإلكترونات الناتجة من أكسدة اليودور iodide إلى يود iodine عند PH_7 وهناك من الدلائل القوية ما يؤكد أن لإنزيم البيروكيداز Peroxidase الموجود في خلايا الحويصلات الغدية للدرقية دورا رئيسيا في عملية أكسدة اليودور إلى يود داخل الخلية .

ويمثل الشكل التالي طرق تمثيل اليودور iodide بواسطة الغدة الدرقية حيث يبين الرسم أكسدة اليودور الموجود في الغدة الدرقية بكفاءة عالية بواسطة ال H_2O_2 في وجود

إنزيم البيروكسيداز ثم إرتباطه إنزيميا بالتيروزيل (Tyrosyl) الموجود في الثيروجلوبيولين وهو ما يعبر عنه في الشكل بال (Tyr. TG) وقد يحدث هذا الإرتباط بفعل إنزيم البيروكسيداز داخل جزيئ الثيروجلوبيولين intramolecular أو بين الجزيئات intermolecular ففي الحالة الأولى قد يحفز البيروكسيداز تفاعل الإرتباط داخل جزيئ الثيروجلوبيولين . أما في الحالة الثانية فتحدث سلسلة من الخطوات ينتج عنها مركبات وسطية حرة مثل الـ

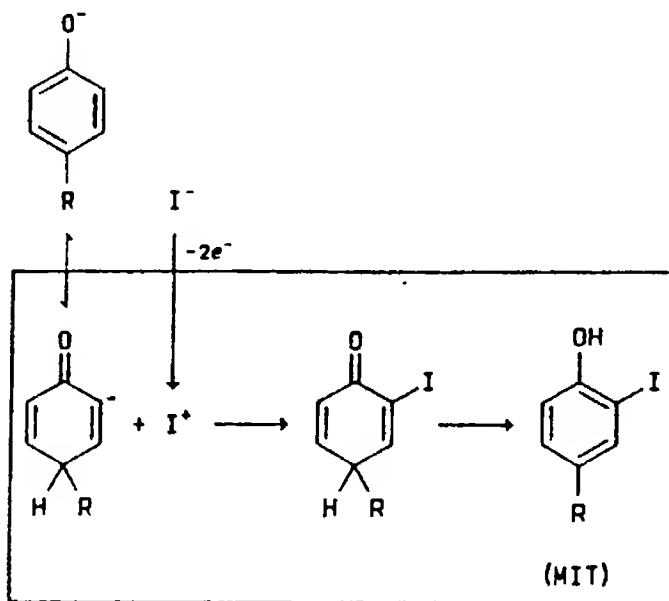
p - hydroxyphenylpyrovic acid (HPPA) والـ diiodo- *p* - hydroxyphenylpyrovic acid (DIHPPA) والذي يرمز والذي يرمز له بإختصارا بال (DIHPPA) وقد يؤدي الأخير إلى تكوين مركب الـ (DIHPHO) وهو عبارة عن مشتق بيروكسيد مائي (hydroperoxide) للمركب (DIHPPA) حيث يتفاعل مع جزيئ الـ diiodotyrosine (DIT) في الثيروجلوبيولين لتخليق الثيروكسين (T₄) نتيجة لعملية الإتحاد بين الجزيئات .



وعموما يشترك إنزيم البيروكسيداز في الغدة الدرقية إشتراكاً وثيقاً في عملية إرتباط اليود علي حمض الثيروزين الموجود في الثيروجلوبيولين . وعلي الرغم من كون ميكانيكية هذا الفعل غير معروفة حتي الآن إلا أن هناك ثلاثة احتمالات لحدوث هذا التفاعل نوردها إختصاراً فيما يلي

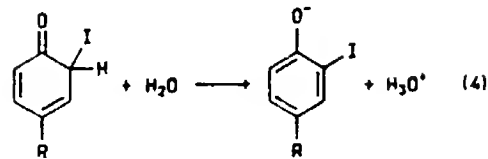
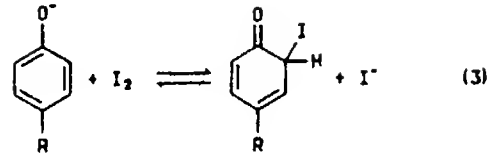
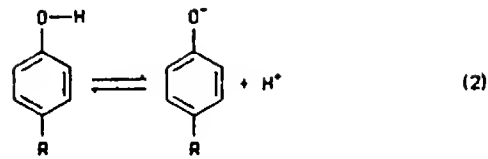
(١) Enzyme - bound iodinium (E - I⁺)

وتشمل هذا النظام من التفاعل أكسدة اليودور (I^-) إلي أيودينيوم (I^+) Iodinium وذلك بفقد الكترونين نتيجة لفعل البيروكسيداز المحفز . ثم يتحد اليود الناتج (I^+) مع حمض الثيروزين الموجود ضمن مكونات الثيروجلوبيولين . ويعمل الإنزيم في هذا التفاعل كبيروكسيداز أولاً ثم كأبوديناز iodinase ويوضح هذا النظام النشاط المضاد للدرقية لبعض العقاقير مثل الثيوراسيل thiouracil والثيوريا thiourea . وهو ما سنتناوله في حينه .



(٢) تكوين يود جزيئي : Formation of Molecular Iodine

وفي هذا النظام من التفاعل يقوم البيروكسيداز بتكوين اليود الذي يؤثر بعد ذلك علي إتحداه بالثيروزين الموجود ضمن مكونات الثيروجلوبيولين وهو ما يوضحه التفاعل التالي:



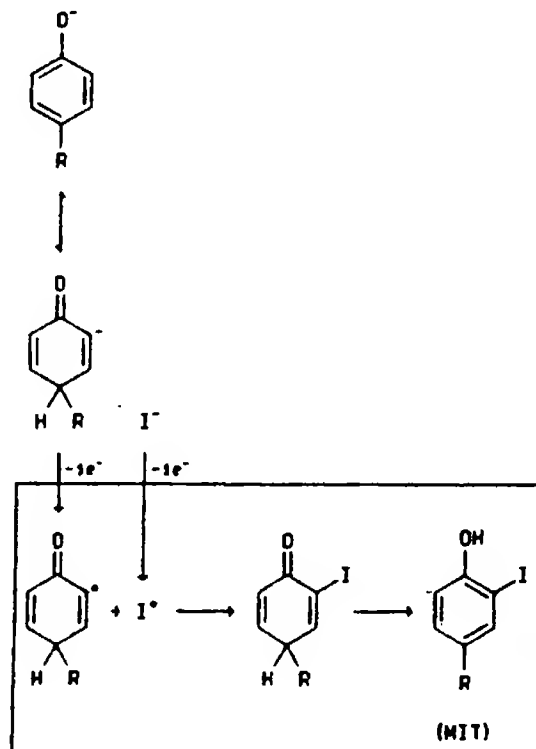
: Enzyme - bound Radical (E - I°) as Iodinating Species (٣)

ويفترض في هذا النظام وجود موضعين نشطين في إنزيم البيروكسيداز الأول يوكسد

اليود (I° ---- I⁻) والثاني يوكسد التيروسيل (Tyrosyl radical --- Tyrosyl)

ثم

يتكون بعد ذلك الأيودوتيروسين (iodotyrosine) وهما يوضحه التفاعلات الآتية :



هذا ولم يعرف حتي الآن طريقة التمثيل الغذائي التي تتم بمقتضاها تكوين فوق أكسيد الايدروجين في خلايا الخويصلات الغدية للدرقية . إلا أنه أمكن تحديد عوامل كثيرة تؤثر علي تثبيط أول تفاعل يودي يودي إلي تكوين التيروزين أحادي اليود (MIT) Monoiodotyrosine وينبه باستمرار الحقن بهرمون ال (TSH) معدل دخول اليود إلي الغدة الدرقية كما يودي الزيادة الحادة لهذا الهرمون إلي زيادة كمية فوق أكسيد الايدروجين (H_2O_2) دون زيادة مصاحبة لها من إنتقال اليود داخل الغدة الدرقية . ويعتبر الإمداد اليودي عن طريق الغذاء هو واحد من أهم العوامل الفسيولوجية المنظمة لتكوين التيروزين أحادي اليود (MIT) . ففي حالة غياب الإمداد اليودي عن طريق الغذاء تزداد النسبة بين الأيودوتيروزين / الأيودوثيرونين $iodotyrosine / iodothyronine$ كما تزداد النسبة بين التيروزين أحادي اليود / التيرونين ثنائي اليود MIT / DIT .

ولقد لوحظ أن زيادة اليودور (iodide) يؤدي الي تثبيط تأيدن (iodination) الثيروجلوبولين وهو ما يسمى بتاثير رولف شيكوف (Wolff - Chaikoff effect) وقد يعزي ذلك إلي حدوث نوع من التناقص علي إنتقال اليودور إلي داخل خلايا الخويصلات الغدية للدرقية يودي إلي إخفاض معدل التأيدن داخل الخلايا .

تكوين الأيودوثيرونين Iodothyronine Formation :

لقد أظهرت نتائج البحوث الحديثة علي حدوث تأيدن للتيروزيل Tyrosyl iodination بجوار الغشاء القمي لخلايا الخويصلات الغدية للدرقية وعند سطح الانفصال الغروي Colloid interface كما أظهرت دلائل واضحة علي وجود إنزيم البيروكسيداز في المحتوي الغروي للخلية . ويبدو أنه يتم حدوث التأيدن قرب سطح الانفصال الغروي وعند التركيب القدي الكاذب للخلية الممتد داخل فراغ الخويصلة الغدية المملوء بالمحتوي الغروي .

ويزداد معدل تكوين كل من T_3 and T_4 - DIT - MIT عند تأيدن الثيروجلوبولين سواء أكان عن طريق تفاعلات إنزيمية أو كيميائية. وتزداد النسبة DIT / MIT وكذا النسبة بين T_4 / T_3 والنسبة بين (DIT + MIT) / ($T_4 + T_3$) ويعتبر الثيروجلوبولين

أصلح المواد للتأيدن إلا أن لكل من سIRM الأبقار والكازين والفيرينوجين والليزوزيم القابلية للتأيدن . ويحدث ازدواج ثانوي Secondary coupling بعد تكوين الأيودوتيموزين iodotyrosine سواء أكان أحادي (MIT) أو ثنائي (DIT) يكون من نتيجته تكوين الأيودوثيرونين iodotyronine سواء أكان ثلاثي اليود (T₃) triiodothyronine أو رباعي (T₄ or Thyroxine) tetraiodothyronine وذلك عن طريق رابطة تساهمية covalently bond ويصاحب الازدواج بين (MIT) و (DIT) انفصال وفقد السلسلة الجانبية إما علي هيئة dehydroalanine أو بيروفات والتي يجب التخلص منها نتيجة لحدوث هذا الازدواج . ويتم الازدواج المكون للأيودوثيرونين بطريقتين هما :

(١) الازدواج داخل الجزيئات Intramolecular coupling .

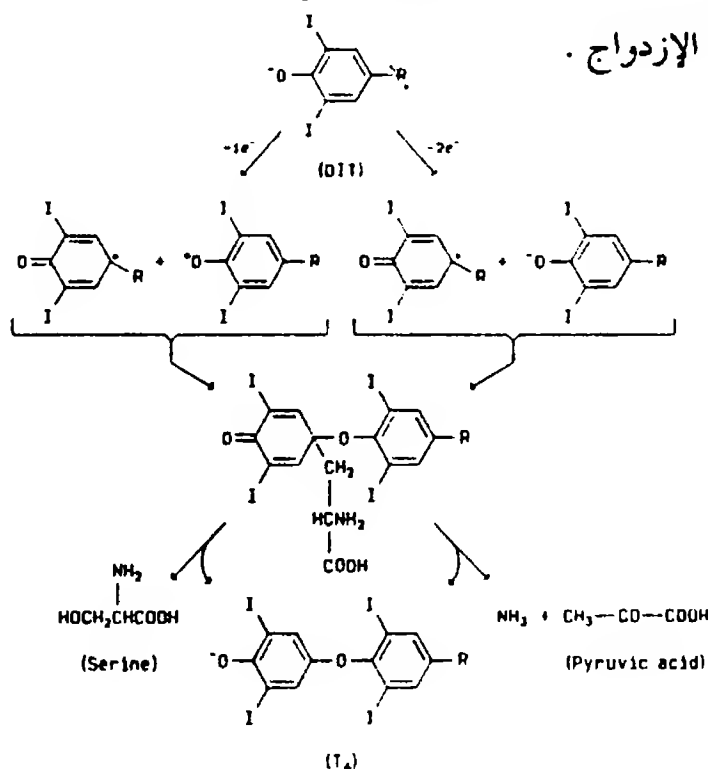
(٢) الازدواج بين الجزيئات Intermolecular coupling .

أولا : الازدواج داخل الجزيئات :

هناك الكثير من الدلائل ما يدعو إلي إفتراض تكوين الثيروكسين (T₄) عن طريق

إعادة الترتيب داخل جزيئات التيموزيل ثنائي اليود (DIT) . ويمثل التفاعلات الآتية طريقة

حدوث هذا الازدواج .



ويمكن تحفيز التفاعل بواسطة إنزيم البيروكسيداز واليود أو اليودور حيث يحدث نوع من التأكسد يؤدي إلى تكوين أيونات موجبة أو شق حر من iodotyrosyl تتحد معا لتكوين الأيودوثيرونين iodothyronine. ويوجد صورتين أساسيتين مرتبطة بهذا النوع من الإزدواج .

(١) تكوين شقين الثيروزين ثنائي اليود two DIT radicals داخل قالب البيروتين Protein Matrix وذلك كنتيجة لفعل إنزيم البيروكسيداز .

(٢) يزدوج بعد ذلك شقين من ال (DIT) أو واحد من ال DIT مع آخر MIT كوينول إثير quinol ether (داخل الثيروجلبوليولين أيضا) حيث ينشق (split) لتكوين إما سيرين serine أو ديهيدروألانين dehydroalanine .

هذا وينتج عن إزدواج شقي ال (DIT) الثيروكسين أو ال T₄ كما ينتج ال T₃ من إزدواج شق من DIT مع آخر MIT .

ثانيا : الإزدواج بين الجزئيات :

يحدث هذا النوع عند إزدواج شقين من مشابه ال DIT والمتروف باسم (DIHPPA) 3, 5 - diiodo - 4 - hydroxyphenylpyrovic acid لتكوين الثيروكسين (T₄) ويتكون ال (DIHPPA) من ال (DIT) الحرة نتيجة لتفاعل يحدث بواسطة إنزيم الثيروزين أمينوترانسفيراز Tyrosine Aminotransferase ويحدث هذا النوع من الإزدواج نتيجة لتحويل ال (DIHPPA) إلى صورته الإينولية enol form والتي تتأكسد بواسطة ال H₂O₂ وإنزيم البيروكسيداز إلى صورة ال hydroperoxide يتزاوج ذاتيا مع ال DIT لتكوين ال T₄ من كل ما تقدم يمكن - فيما يلي - تبسيط وتلخيص طريقة

التخليق الحيوي لهرمونات الدرقية علي النحو التالي :

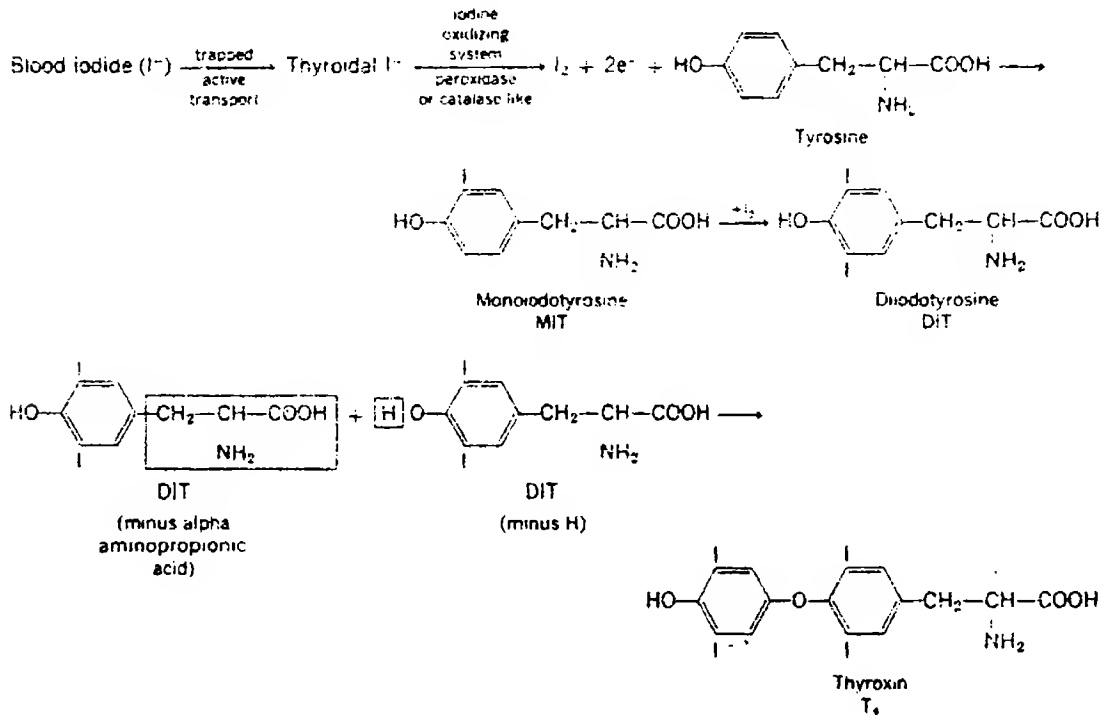
يتم تكوين هرمونات الغدة الدرقية (T₃ and T₄) نتيجة لتحويل اليود الموجود بالغدة من صورة ال Iodide إلى صورة ال Iodine تحت تأثير إنزيم البيروكسيداز (Peroxidase).

تتحد ذرة واحدة من اليود المتكون بعد ذلك بالحمض الأميني الثيروزين (Tyrosine)

ليكون مركبا أحادي اليود من الحمض الأميني المذكور يسمى Monoiodotyrosine (MIT) الذي يتحد مع ذرة يود أخرى مكونا مركبا ثنائي اليود من الحمض الأميني المذكور يعرف بإسم Diiodotyrosine (DIT).

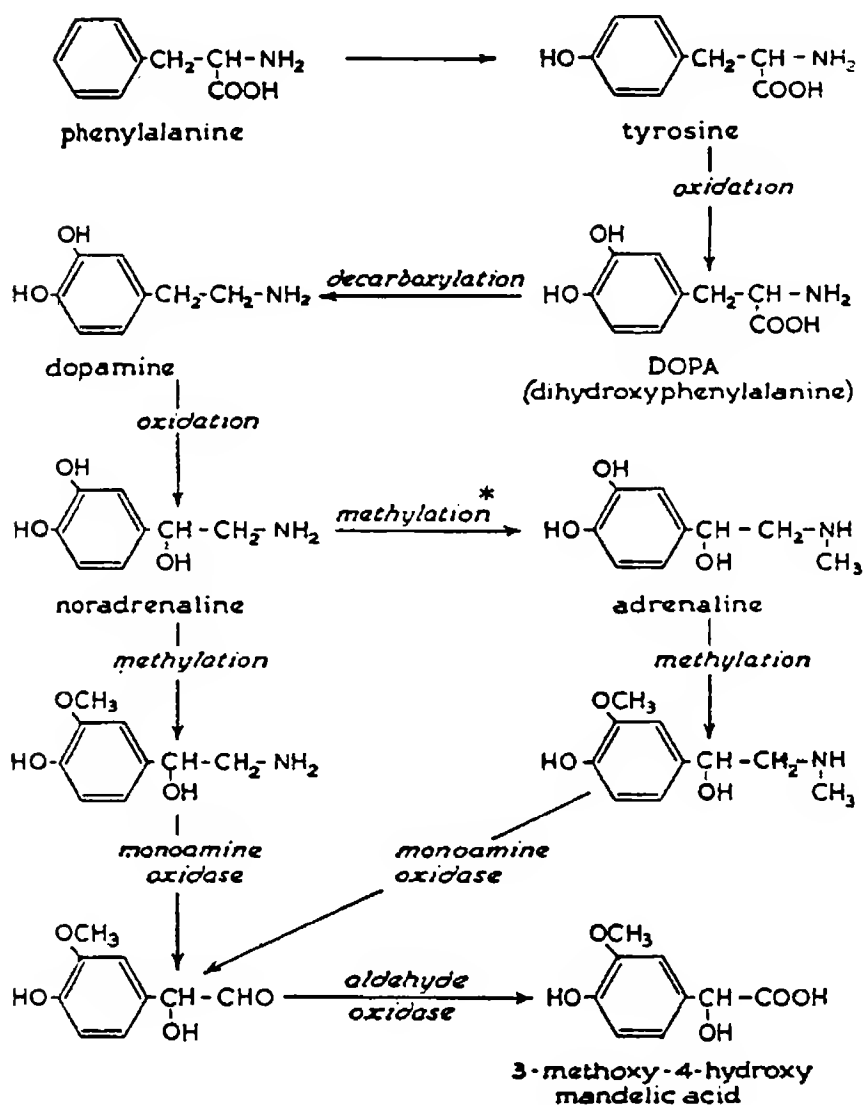
يتحد جزئ من ال (MIT) مع جزئ من ال (DIT) مكونا مركبا ثلاثي اليود من الحمض الأميني الثيرونين (Thyronine) يعرف بإسم Triiodothyronine (T₃). بعد فقد سلسلة ال α -aminopropionic acid الجانبية.

أما إذا إتحد جزئين من ال (DIT) مع فقد سلسلة ال α -aminopropionic acid الجانبية فإنه يتكون نتيجة لذلك مركبا رباعي اليود من الحمض الأميني الثيرونين يعرف بإسم Tetraiodothyronine (T₄) وهو هرمون الدرقية المعروف بإسم الثيروكسين (Thyroxine) ونورد فيما يلي شكلا يوضح تفاعلات اليود وإتحاده لتكوين ال (MIT) and ال (DIT) ثم إتحد جزئين من ال (DIT) لتكوين الثيروكسين (T₄).



أما الشكل التالي فيمثل مختلف تفاعلات اليود لتكوين كل من (MIT) - (DIT) ثم تمثيل الثيروكسين وتكوين ال (triac) .

إحتمالات تكوين كل من (T₃) and (T₄)

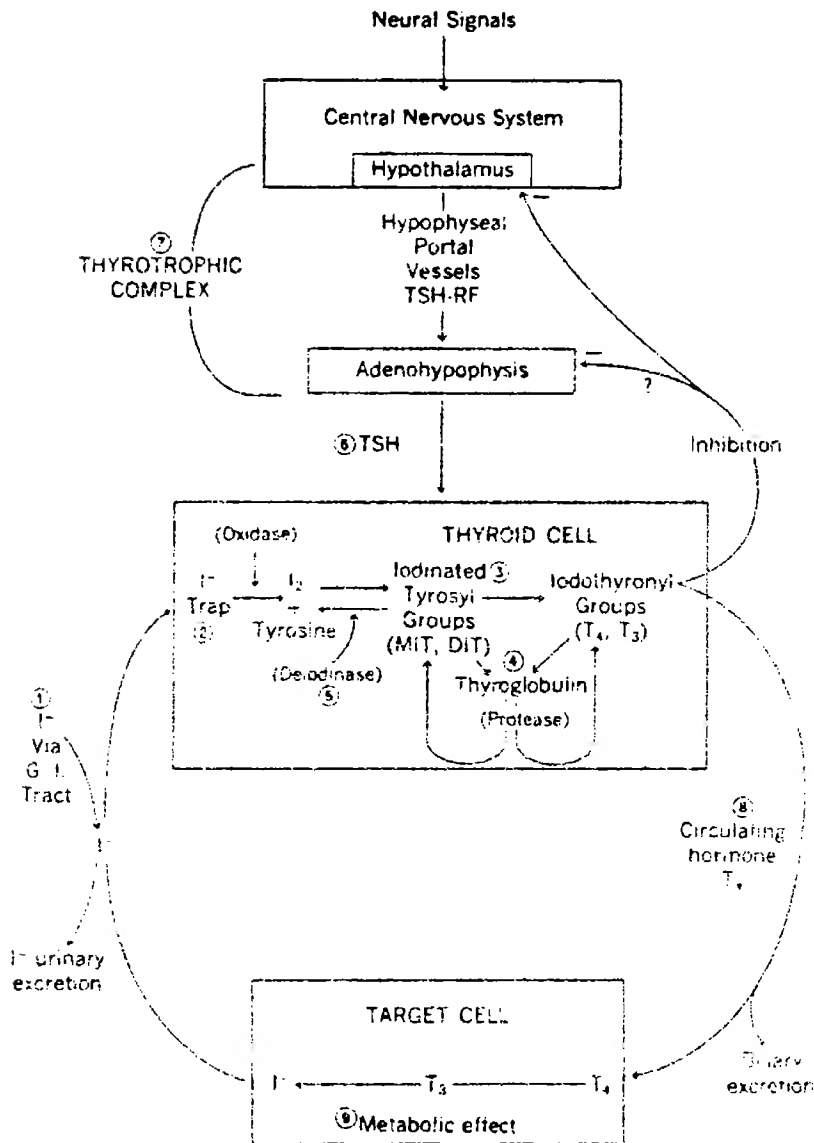


ميكانيكية تنظيم إفراز هرمونات الدرقية :

تقع جميع التفاعلات الإنزيمية التي تنظم معدل إمتصاص الغدة الدرقية لليود ودخول اليود الممتص في مختلف التفاعلات لتكوين هرمونات الدرقية تحت التأثير المنظم لهرمون النخامية الغدية المنبه للغدة الدرقية (TSH) Thyrotrophic Stimulating Hormone فإذا انخفض محتوى الدم من الثيروكسين لأي سبب من الأسباب فإن ذلك يؤدي إلى زيادة إفراز النخامية الغدية لهرمون ال (TSH) ليدفع الدرقية لإفراز كمية أزيد من الثيروكسين . كما تسبب زيادة إفراز هرمون الثيروكسين من الدرقية وارتفاع درجة تركيزه في الدم إيقاف أو تقليل معدل إفراز ال (TSH) من النخامية الغدية فينخفض تبعاً لذلك معدل إفراز الثيروكسين من الغدة الدرقية .

وينظم هرمون الهيوثالاماس Thyrotrophic Releasing Hormone (TRH) معدل إفراز ال (TSH) من خلايا ال Thyrotrophs الموجودة في النخامية الغدية . ويوجد من الدلائل ما يشير إلى أن الثيروكسين يزيد من معدل إفراز ال (TRH) في الحيوانات إلا أن أسباب هذه الظاهرة غير معروفة حتى الآن . كما أثبتت نتائج التجارب الأولية على الحيوان أن منع تحول الثيروكسين إلى T_3 يقلل من تأثير الأول على تثبيط تأثير ال (TRH) على إفراز ال (TSH) . ويؤكد هذا على ضرورة تحول الثيروكسين إلى T_3 لإحداث التأثير المنظم للثيروكسين على لغدة النخامية والهيوثالاماس . ولم تزل طبيعة ميكانيكية تأثير ال (TSH) على الغدة الدرقية غير مؤكدة حتى الآن . إلا أنه يعتقد أن هذا التأثير يكون نتيجة لتأثيره على تحويل الأدينوزين ثلاثي اليود (ATP) Adenosin Tri - Phosphate إلى الأدينوزين أحادي الفوسفات (AMP) Adenosin Mono - Phosphate حيث ينظم الأخير فعل ال (TSH) على الغدة الدرقية . وقد يرجع هذا التنظيم الغير معروف طبيعته حتى الآن إلى تأثير ال (AMP) المثبط على ال Protein Kinase الذي يعمل على فسفرة Phosphorilation

بمجموعة البروتينات مما يساعد علي تنشيط أو تثبيط تأثيرها .
والشكل التالي يوضح دورة اليود والتنظيم الهرموني للغدة الدرقية .



وتعتبر الخطوات العديدة التي تحدث داخل الغدة الدرقية من إمتصاص اليودور (Iodide) وتمثيله وتفاعلات واتحاده بالبروتينات داخل الخلية لتكوين الثيروجلوبولين وإغلاها لتكوين هرمونات الدرقية (T_3 and T_4) كنتيجة للتأثير المنبه لهرمون النخامية الغدية (TSH) يعتبر ذلك كله من العمليات المعقدة والمعتمدة علي التنظيم المتكامل لعمليات التمثيل الخلوي لخلايا الغدة الدرقية . ويوجد نوع من التوازن بين عمليات الأكسدة الفسفورية (٨٠٪) والتمثيل اللاهوائي للسيتوسول Cytosol anaerobic metabolism (٢٠٪) داخل خلايا الغدة . وينبه هرمون ال (TSH) كل العمليات التمثيلية لخلايا الغدة الدرقية كما يمكن له أن ينبه معدل تنفس الغدة الدرقية إلى أكثر من ١٠ : ٥٠ ٪ عن المعدل الطبيعي. هذا ويلزم تكتيف عمليات تمثيل الطاقة علي صورة (ATP) لتسهيل خطوات إنتقال اليودور ولعمليات التخليق الطبيعي للثيروجلوبولين داخل خلايا الغدة الدرقية .

ويعتبر الثيروجلوبولين الإحتياطي المخزن لهرمونات الغدة الدرقية داخل خلاياها . ويتعرض هذا النوع من البروتين إلى عمليات التحليل البروتيني داخل خلايا الغدة الدرقية . حيث ينتج عن ذلك تكوين الثيوكسين (T_4) وال (T_3) بالنسبة التي يوجد عليها في الثيروجلوبولين. هذا ويظهر قدر معين من الثيروجلوبولين في الدم تحت الظروف الطبيعية . وقد تؤدي عملية تحلل الثيروجلوبولين إلى تكوين كمية من الأيودوتيروزين الحر . إلا أنه لا يترك خلايا الغدة الدرقية بل يدخل في عمليات نزع اليود deiodination مكونا التيروزين وينفرد اليود منه ولا يحدث ذلك لمركبات الأيودوثيرونين Iodothyronine مثل ال (T_3), (T_4) ويعتبر هرمون (TSH) المنظم الأساسي لعمليات إفراز كل من (T_4) , (T_3) حيث يؤدي الحقن بهذا الهرمون إلى عملية التخليق الخلوي endocytosis للثيروجلوبولين من الغرويات الخلوية مما يؤدي إلى تنبيه إغلاها وتكوين أو إنفراد هرمونات الدرقية منها .

ويمكن تقسيم تأثيرات ال (TSH) علي الغدة الدرقية إلي مجموعتين من التأثيرات :

الأولي : وتسمي بالتأثيرات السريعة :

حيث تظهر تأثيراتها خلال ثواني أو دقائق من بدء حقن ال (TSH) وتشمل :

(١) تنشيط عملية الإفراز وإرتبط اليود بالبروتينات داخل الخلايا الغدية وتكوين الأيودوثيرونين Iodothyronine .

(٢) تنبيه عمليات التمثيل الخلوي والتي تشمل تنشيط التنفس وتمثيل البتوفوسفات pento phosphate metabolism .

والثانية : وتسمي بالتأثيرات البطيئة :

وتحدث خلال ساعات أو أيام من بدء الحقن بال (TSH) وتشمل زيادة معدلات تكوين ال (RNA) و التخليق البروتيني وزيادة حجم خلايا الحويصلات الغدية . ولا توجد أي تأثيرات مثبطة لعمليات تكوين ال (RNA) أو التخليق البروتيني علي مختلف التأثيرات السريعة لهرمون ال (TSH).

ولقد أصبح من الثابت الآن أن معظم تأثيرات هرمون ال (TSH) علي الغدة الدرقية ما هي إلا تأثيرات ثانوية أو تابعة ناتجة من تنشيط ال (TSH) لما يسمي بال adenylyate cyclase بخلايا الحويصلات الغدية للدرقية . ويوجد في بعض أجناس الحيوانات تأثيرات تنشيطية علي ال adenylyate cyclase لكل من ال β - androgenic agent والكاتيكولامينات والبروستاجلاندينات .

وكما سبق أن ذكرنا فإن هرمون ال (TSH) عبارة عن بروتين يتكون من سلسلتين ببتيديتين α and β تختص السلسلة α بتنشيط ال adenylyate cyclase بينما تختص السلسلة β بإعطاء الهرمون تأثيراته المتخصصة علي الغدة الدرقية .

ولتركيز أيونات الكالسيوم في خلايا الحويصلات الغدية تأثير واضح علي تنظيم عمليات التمثيل الغذائي في تلك الخلايا وإفراز كل من (T₄) , (T₃) حيث وجد أن للتغيرات الحادثة في تركيز أيونات الكالسيوم وتنشيط التأثير الكولينرجي للسيراتونين Cholinergic (serotonin) activation للحوائيل سيكلاز Guanyl cyclase تأثيرات منظمة لنشاط ال adeny cyclase .

تأثير منبه الدرقية طويل المفعول:

Long - Acting Thyroid Stimulator (LATS) :

يحتوي دم معظم الحيوانات ذات الغدة الدرقية المفرطة في نشاطها hyperthyroid علي مادة تعرف بمنبه الدرقية طويل المفعول (LATS) لها القدرة علي زيادة مدة تأثير هرمون ال (TSH) إلي ١٠ : ١٢ ساعة بدلا من ساعتين وبالتالي تزيد من مدة التأثير المنبه لهذا الهرمون علي الغدة الدرقية وبالتالي يزيد من معدل إفرازها لهرموناتها . وتتبع هذه المادة من الناحية الكيميائية مجموعة الجلوبيولينات المناعية immunoglobulins حيث تعتبر كجسم مضاد antibody يتكون نتيجة لإفراز أنتيجين antigen معين من خلايا الحويصلات الغدية للغدة الدرقية في أوقات خاصة . وعليه فيعتبر ال (LATS) من الناحية البيولوجية مكملًا لمستقبلات ال (TSH) الموجودة علي حدر خلايا الحويصلات الغدية للدرقية .

وتختلف مادة ال (LATS) عن هرمون ال (TSH) في أن إنتاج وتكوين الأول لا يشبط بارتفاع تركيز هرمونات الدرقية كما يحدث هرمون ال (TSH) وعليه فيمكن إعتبار إنتاج وتكوين ال (LATS) من الأمراض الفسيولوجية المؤدية إلي الإصابة بمرض جرافيز Graves' disease أو فرط نشاط الغدة الدرقية .

إعادة إستخدام اليود بواسطة الغدة الدرقية Iodine Utilization :

تبلغ النسبة الطبيعية من الأيودوتيروزينات (Iodotyrosines) : الأيودوثيرونينات (Iodothyronines) داخل الغدة الدرقية ٤ : ١ . ويعتقد أن حوالي ٢٥٪ من يودور Iodide

الدم ناتج من التيروزين . وعليه فتساوي كمية المفرز من الأيودوتيروزين مع كمية المفقود من اليودور في الغدة الدرقية. ومما يجدر الإشارة اليه أن كمية اليودور المعاد إمتصاصه يوميا داخل الغدة الدرقية يساوي ٢ : ٣ مرات كمية الجديدة الممتصة في الدم. ويحدث نزاع اليود من التيروزين أحادي اليود الناتج من تحلل الثيروجلوبيولين ليعاد الإستفادة منه في تكوين هرمونات الدرقية بواسطة إنزيم الذي أيوديناز (deiodinase) بينما لا يكون لهذا الإنزيم نفس المقدرة علي نزاع اليود من مركبات الأيودوثيرونين (iodothyronine) .

التأثير الإغذائي العكسي لـ (T₃) / (T₄) علي النخامية والهيوثالاماس:

يعتبر التنظيم الفسيولوجي لإفراز هرمونات الدرقية علي درجة عالية من التعقيد حيث يشارك فيه بجانب هرمونات الغدة الدرقية نفسها كل من الهيوثالاماس والنخامية والنشاط العصبي. فلقد أصبح من الثابت وجود تأثير عصبي منظم للتمثيل الغذائي للغدة الدرقية بالإضافة إلي التأثير الإغذائي العكسي المشترك بين الدرقية والنخامية والهيوثالاماس والمعروف بمسار الدرقية النخامية الهيوثالاماس الإغذائي العكسي Thyroid-Pituitary-Hypothalamus feedback

ولقد أثبتت نتائج الأبحاث الحديثة قدرة النشاط العصبي السمبثاوي والجار سمبثاوي علي تنظيم التمثيل الغذائي في الدرقية ودرجة إستجابتها لتأثير هرمون ال (TSH) كما أثبتت وجود تأثيرات محدودة وواضحة لكل من الأسيتيل كولين والنورإبينفرين وربما البروستاجلاندين من النوع (E) علي تأثيرات وفعل ال (TSH).

ويتأثر مدي قدرة النخامية علي تنبيه الدرقية لإفراز هرموناتها بدرجة التوازن بين معدلات إستهلاك وإγχلال هرموني ال (T₃), (T₄) والتأثيرات الإغذائية العكسية لكل من درجة تركيز هذه الهرمونات والتأثير المنبه أو المثبط لكل من النخامية والهيوثالاماس . فيبلغ

معدل الإنحلال أو الإستهلاك اليومي لك (T₄) في الإنسان مثلاً حوالي ١٠٠ نانوجرام ، ٣٠ نانوجرام بالنسبة لك (T₃) ويتم تعويض هذه الكميات بإفراز قدر جديد من هذه الهرمونات من الدرقية . وبالتالي فإننا نجد أنه عند إنخفاض مستويات ال (T₄), (T₃) تشعر الهيبوثالاماس بهذا القدر من الإنخفاض مما يؤدي إلى تنبيه النخامية لإفراز هرمون ال (TSH) الذي يقوم بدوره بتنبيه الدرقية لإفراز هرموناتها لتعويض ما تم إستهلاكه منها .

وليس لهرمونات الدرقية (T₃), (T₄) - علي ما يبدو - أي تأثير إغذائي عكسي علي الهيبوثالاماس بل يقتصر تأثير الهيبوثالاماس علي تنبيه النخامية لتكوين وإفراز هرمون ال (TSH) عن طريق إفراز هرمون ال (Thyrotrophic Releasing Hormone (TRH) .

ويقع أساس تنظيم هرمونات الدرقية - علي ما يبدو - في خلايا النخامية الغدية المفرزة لهرمون ال (TSH) . وعليه فتتوقف كمية المفرز من هرمونات الدرقية علي درجة إفراز هرمون ال (TSH) من النخامية الغدية . ويتوقف كل ذلك علي درجة التوازن بين الإشارة الموجبة (positive signal) لك (TRH) والتأثير الإغذائي العكسي للثيروكسين علي النخامية الغدية والذي يحدد الكمية المفرزة من هرمون ال (TSH) وعليه فتعتبر معدلات تمثيل الثيروكسين - وليس درجة تركيزه في الدم - هي الأساس في تنظيم أو تحديد كمية المفرز من ال (TSH) من خلايا النخامية الغدية . وعلي الجانب الآخر يتفاعل هرمون ال (TRH) مع الهيبوثالاماس والذي ينتقل إلي النخامية الغدية عن طريق الأوعية الدموية النخامية البابية مع المستقبلات الخاصة به علي حدر خلايا النخامية ليؤدي ذلك إلي تنشيط ال adeny cyclase الذي يزيد من كمية ال cAMP داخل تلك الخلايا فتزيد نتيجة لذلك معدلات تخليق وإفراز هرمون ال (TSH) . وعليه فتعمل تأثيرات ال (TRH) وهرمونات الدرقية في توازن غابة في الدقة حيث تؤثر الزيادة في أحدهما علي فعل الآخر .

إنتقال هرمونات الدرقية خلال الدورة الدموية الجهازية :

Systimic Transport of Thyroid Hormones :

تنتقل القدر الأكبر من الثيروكسين في تيار الدم علي صورة مرتبطة بالبروتينات

(bound to proteins) علي ثلاثة صور هي :

(١) الثيروكسين المتحد مع الجلوبيولين Thyroxin binding globulin (TBG) 70 : 75%

(٢) الثيروكسين المتحد مع طليع الألبومين Thyroxin binding prealbumin(TBPA) 15:20 %

(٣) الثيروكسين المتحد مع الألبومين Thyroxine binding albumin (TBA) 5 : 10 %

أما هرمون ال (T₃) فينتقل في تيار الدم علي صورتين فقط هما :

(١) الصورة المتحدة مع الجلويين (TBG) بنسبة ٧٠ : ٧٥ %

(٢) الصورة المتحدة مع الألبومين (TBA) بنسبة ٢٥ : ٣٠ %

فليس للـ (T₃) أي قابلية للإنتقال متحدا مع طليع الألبومين (TBPA) .

ويسبب الحمل إرتفاعا ملحوظا في درجة نشاط الغدة الدرقية الفسيولوجي للإناث .

فيتضاعف تركيز ال (TBG) في الدم عند إرتفاع نسبة الإستروجين في الأسابيع الأولى من

الحمل . وقد يؤدي ذلك إلي تنبيه إفراز الثيروكسين حيث يحدث نوع من الإتزان الجديد

لتركيزه في الدم فيصبح تركيزه في دم الحوامل ضعف تركيزه في دم غير الحوامل .

ويتكون ال (TBPA) من أربعة وحدات من عديدات الببتيدات المشابهة . يحتوي

كل منها علي ١٢٧ حمضا أمينيا ذات وزن جزيئي ٥٥٠٠٠ ويمكن له الارتباط بكل من

(T₃), (T₄) إلا أن إرتباطه بالـ (T₄) أكثر كفاءة .

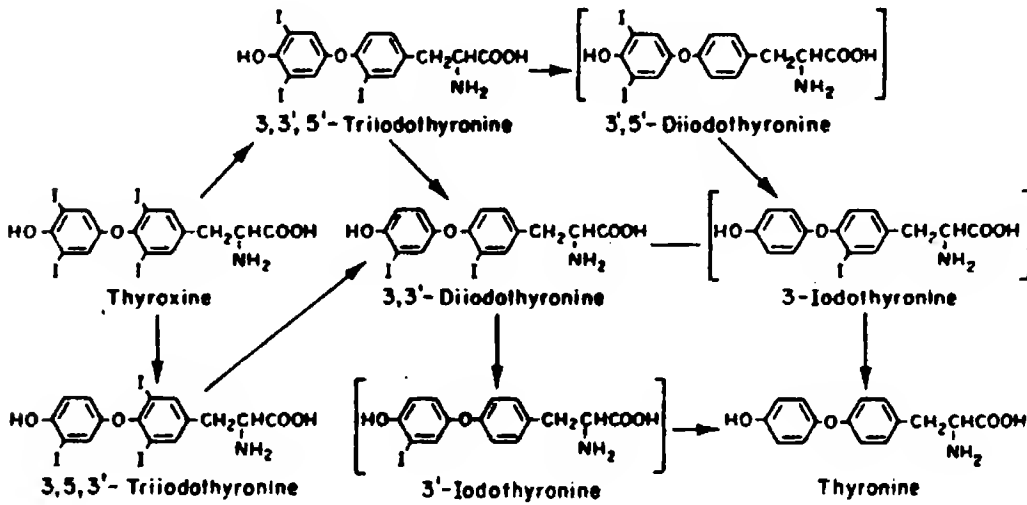
التمثيل الغذائي وإحلال هرمونات الدرقية :

Thyroid Hormones Metabolism and Catabolism :

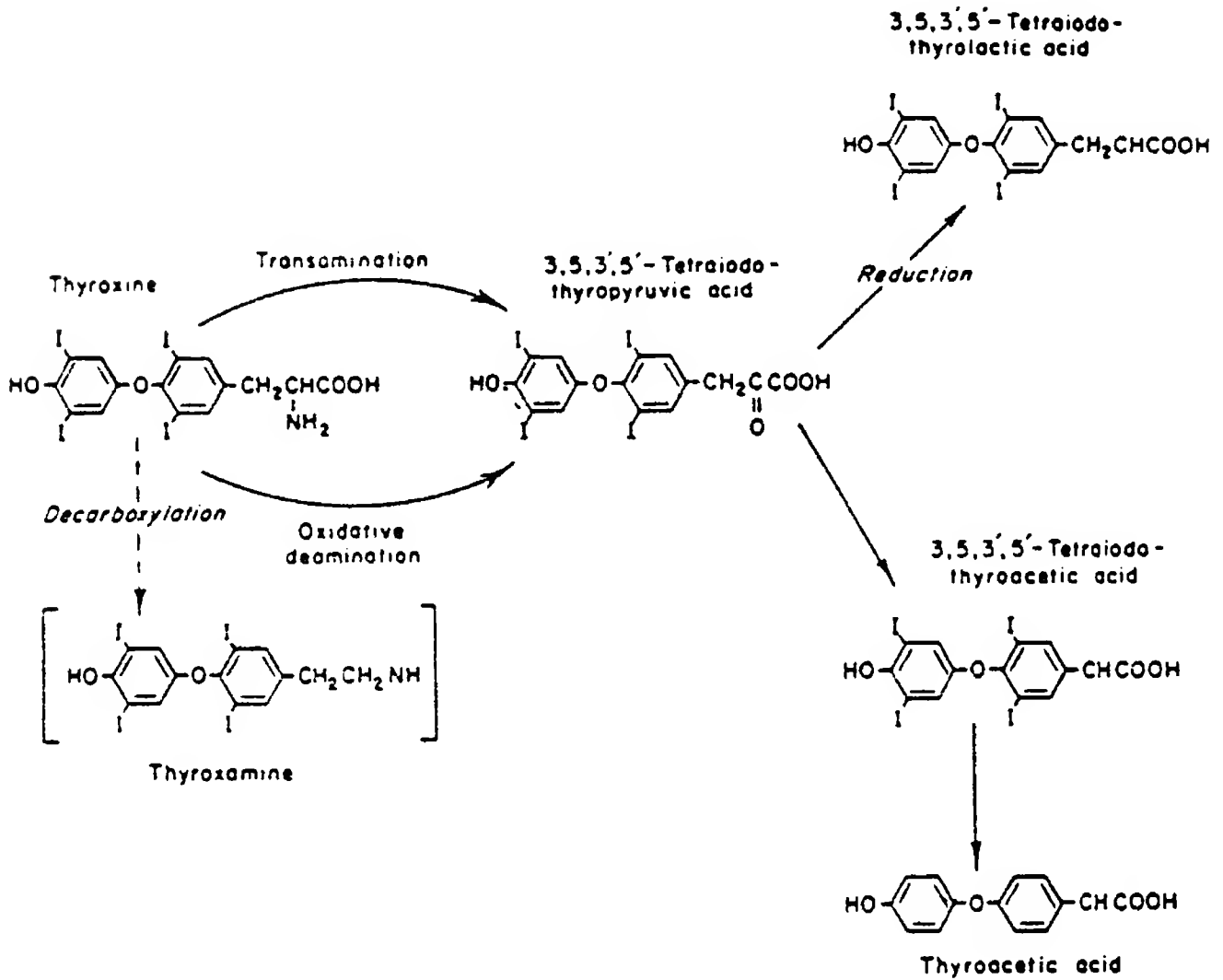
لا يتوقف مستوى تركيز هرمونات الدرقية علي كمية المخلوق منها طبيعيا في الجسم والمفرز منها في الدم فقط بل يتوقف علي علاقة تلك الهرمونات بكمية البروتينات الحاملة لها وعلي خلايا الأنسجة المستهدفة ومعدل تمثيلها وإحلالها وفي النهاية علي معدل التخلص منها. كما يتوقف تركيز كل من ال (T₃)، (T₄) في الدم علي معدل التحول الفسيولوجي للـ (T₄) إلي (T₃) حيث يحدث هذا التحول في الأنسجة الطرفية في الإنسان والفئران والماشية .

ونصور في الشكل التالي طرق التمثيل الغذائي للثيروكسين . غير أنه يجدر الإشارة الي أن كمية صغيرة من الثيروكسين التي يمكن تحويلها هي التي يتم إفرازها في البول أو البراز. ويعتبر الكبد والكلية هي الأماكن الرئيسية لحدوث التمثيل الغذائي للثيروكسين . ويمكن تقسيم خطوات تمثيل الثيروكسين الي خطوتين :

الاولي يتم فيها عملية نزع اليود diiodination والتي تعتبر الطريق الرئيسي لإبطال نشاط الهرمون inactivation وهي ما تمثل التفاعلات الآتية :

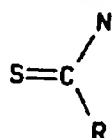


كما قد تتم عملية انحلال الثيروكسين عن طريق نقل مجموعة الأمين (transamination) أو نزع مجموعة الأمين Deamination الموجودة على سلسلة الألانين الجانبية (alanine side chain) وهو ما تمثله التفاعلات التالية :

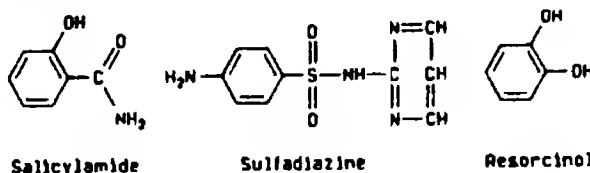
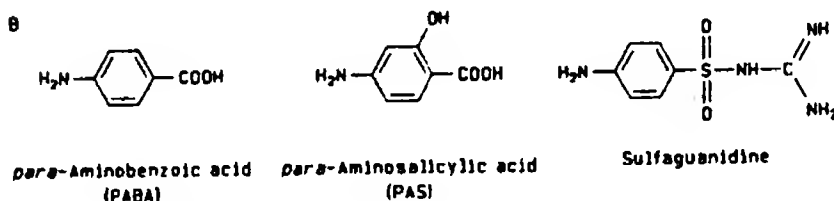
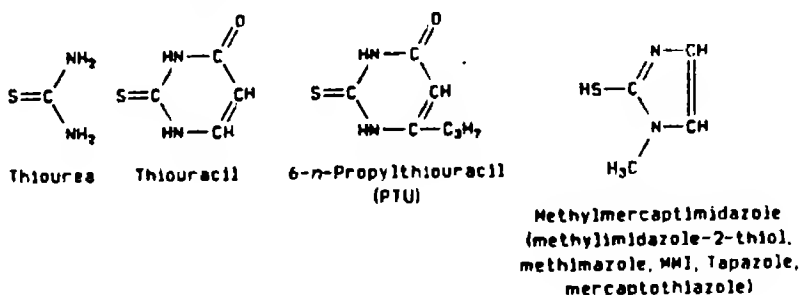
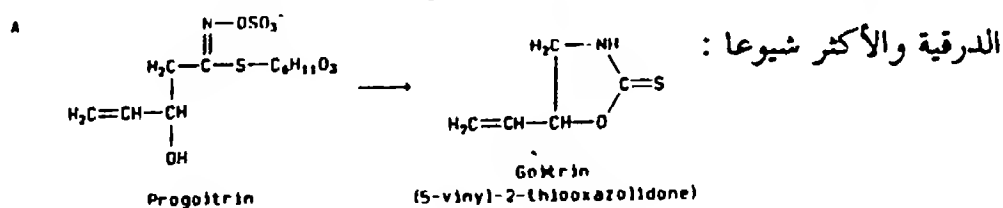


المركبات ذات التأثير المضاد للغدة الدرقية : Antithyroid Materials

تستعمل في كل من المجالين البحثي والعلاجي الكثير من المركبات ذات التأثير المتخصص علي إنزيم البيروكسيداز الموجود في خلايا الحويصلات الغدية للغدة الدرقية . وتؤدي الجرعات الصغيرة من المواد المثبطة للغدة الدرقية إلى إيقاف تفاعلات الإزدواج (coupling reactions) في الغدة بينما تؤدي الجرعات الكبيرة من تلك المركبات الي إيقاف تفاعلات التأييد للثيروزيل (tyrosyl iodination) في الثيروهلوبوليولن. وتحتوي أكثر المواد المثبطة للغدة الدرقية علي مجموعة الثيوناميد (Thionamide group) ذات التركيب التالي:



وتعتبر الثيوريا (Thiourea) أبسط هذه المركبات من الناحية التركيبية أما مركبات الثيوراسيل (Thiouracil) والبروباييل ثيوراسيل (6 - N - propylthiouracil) فتعتبر من أكثر المركبات فاعلية في هذا المجال . ونورد فيما يلي تركيب العديد من المركبات المثبطة للغدة



العوامل التي تؤثر علي نشاط الغدة الدرقية :

بالإضافة إلي ما سبق أن ذكرناه من أن نشاط الغدة الدرقية يقع تحت تأثير هرمون الـ (TSH) المفرز من النخامية الغدية وكذا هرمون الـ (TRH) المفرز من الهيبوثالاماس فإن لكثير من العوامل البيئية والظروف الغذائية تأثير واضح علي معدل نشاط الغدة الدرقية نلخصها فيما يلي :

(١) الظروف الغذائية :

تؤدي التغذية الجيدة والمتزنة إلي زيادة نشاط الغدة . ويعتبر اليود من أهم العناصر الغذائية ذات الأهمية الخاصة نظرا لدخوله في تكوين هرمونات الدرقية . فيسبب نقص اليود ضعف نشاط الغدة . كما يسبب نقص فيتامين (B) نقص اليود . كما تسبب زيادة الكالسيوم في الغذاء نقص في معدل الإستفادة من اليود وبالتالي يقلل من درجة نشاط الغدة. هذا ولا يصح أن نغفل ما لنقص الأحماض الأمينية اللازمة للتخليق الحيوي للثيروكسين من تأثير مثبط علي درجة نشاط الغدة .

(٢) الظروف الجوية :

يشبط إرتفاع الحرارة الجوية نشاط الغدة الدرقية والعكس صحيح في حالة إنخفاض درجة الحرارة .

وتؤدي زيادة الإضاءة وإستمرارها تثبيط معدل نشاط الغدة الدرقية . كما يقل نشاط الغدة أيضا عند حدوث إجهاد عصبي أو جسماني وذلك نتيجة قلة إفراز هرمون الـ (TSH) وزيادة إفراز هرمون الـ (ACTH) .

(٣) تأثير مضادات هرمونات الغدة الدرقية : وهو ما سبق أن بيناه .

التأثيرات البيولوجية والجزيئية لهرمونات الدرقية :

Biological and Molecular Actions of Thyroid Hormones :

Interactions with Target Cells

أولا : التفاعلات مع الأنسجة المستهدفة

إن أهم التأثيرات البيولوجية لكل من الثيروكسين والـ (T_3) في الحيوانات ذات الدم الحار هو زيادة معدل إستهلاك الأنسجة من الأكسوجين وما يصاحب ذلك من إنتاج الحرارة وزيادة معدل التمثيل للكربوهيدرات والدهون والبروتينات في الكبد والكلي والقلب والعضلات . كما يصاحب ذلك زيادة في صادر القلب (cardiac output) مع زيادة في التهيج العصبي (neural irritability) .

ويمكن ملاحظة العديد من التأثيرات لهرمون الـ (T_3) علي المستوي الخلوي : منها زيادة معدل إستهلاك الأكسوجين - وإنحلال الجلوكوز - وأكسدة السكسينات (succinate oxidation) . ويرتبط بكل ذلك زيادة أنشطة التغيرات التمثيلية للعديد من

الإنزيمات منها Hexokinase-NADPH-Cytochrome C reductase- Cytochrome oxidase

ويعمل الـ (T_3) كذلك علي زيادة الحمض النووي الريبوسومي (RNA) وزيادة معدل تخليق البروتينات . وعليه يمكن القول بأن هرمونات الغدة الدرقية بصفة عامة وهرمون الـ (T_3) بصفة خاصة تعمل كثرموستات ينحصر تأثيره علي تنظيم نزايده الأنشطة التمثيلية للأعضاء علي المستوي الثابت كاستجابة للأفعال الإغذائية العكسية التي تصل إليها تحت الظروف الطبيعية . وتنحصر ميكانيكية التأثيرات البيولوجية لهرمونات الدرقية علي الطاقة وعلي المستوي الخلوي في الثلاثة تأثيرات الآتية :

(١) تأثيراتها علي الأكسدة الفسفورية Actions in oxidative phosphorylation

(٢) تنبيه تكوين الـ (RNA) وتخليق البروتين Stimulation of RNA and Protein Synthesis

(٣) تأثيرها علي الانتقال الأيوني خلال الأنسجة الخلوية Cell Membrane Iontransport

ثانيا : تأثيراته علي الغدد الصماء الأخرى :

تساعد هرمونات الدرقية علي إظهار تأثير هرمون النمو المفرز من النخامية الغدية في تنشيط عمليات البناء بالأنسجة .

كما يتوقف النشاط الطبيعي للغدد الجنسية علي درجة نشاط الغدة الدرقية . فلقد لوحظ مثلا كبر حجم الغدة الدرقية أثناء فترة الحمل . وغالبا ما تكون العلاقة بين الغدة الدرقية والغدد الجنسية علاقة غير مباشرة عن طريق الغدة النخامية . فلقد وجد أن إزالة الغدد الجنسية في الحيوان تؤدي إلي انخفاض نشاط الغدة الدرقية . ويمكن تعليل ذلك بأن إزالة الغدد الجنسية يؤدي إلي قلة إفراز ال (TSH) . ومما يؤكد ذلك ميل الحيوانات المخصية إلي السمنة نتيجة لانخفاض نشاط الغدة الدرقية .

ويؤدي الحقن بكميات كبيرة من الثيروكسين إلي انخفاض إفراز الغدة النخامية من الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية Gonadotrophic Hormones وعلي ذلك يقلل الحقن بالثيروكسين بكميات كبيرة من نشاط الغدة الجنسية بطريق غير مباشر كما يتأخر البلوغ الجنسي في حالة انخفاض نشاط الغدة الدرقية .

وتتعارض هرمونات الدرقية مع فعل الهرمون المنظم لإدرار البول في تنظيم وحفظ التوازن المائي بالجسم .

ويؤثر الثيروكسين علي الأنسجة فيجعلها أكثر حساسية لفعل الأدرينالين أو للإشارات السمبثاوية وإفراز هرمونات قشرة فوق الكلية . كما يقلل الأدرينالين من فعل الثيروكسين علي التمثيل الغذائي القاعدي . ويعلل ذلك سرعة التمثيل الغذائي القاعدي عند إستئصال قشرة فوق الكلية .

وللثيروكسين تأثير مضاد لفعل هرمون الإنسولين .

ثالثا : تأثيرات هرمونات الغدة الدرقية علي عمليات التمثيل الغذائي للمركبات الغذائية :

(١) تمثيل البروتينات :

يؤثر الثيروكسين علي تمثيل البروتينات سواء أكان هذا التأثير علي عمليات نقلها أو هدمها . ويتوقف هذا التأثير علي المستوي الهرموني للغدة والحالة الفسيولوجية العامة للجسم . فيؤدي زيادة إفراز الثيروكسين إلي إضمحلال الأنسجة الأصلية وزيادة الفقد في نetroجين الجسم عن طريق البول. بينما يؤدي حقن الهرمون بكميات فسيولوجية في الحيوانات المستأصل منها الغدة النخامية إلي نمو الأنسجة وزيادة نسبة بروتين الجلد والشعر. ويثبت ذلك أن للثيروكسين تأثير بنائي حتي في حالة عدم وجود النخامية أي في غياب هرمون النمو . كما وجد تأثير خاص للثيروكسين علي عمليات التطور في البرمائيات

(٢) تمثيل الكربوهيدرات :

يساعد الثيروكسين علي سرعة امتصاص السكريات الأحادية من حدر القناة الهضمية كما يقلل من حليكوحين الكبد ويزيده في الدم لمواجهة إحتياجات الجسم في عمليات التمثيل المختلفة . ويؤدي حقن الثيروكسين بكميات كبيرة في الحيوانات المنزوع منها البنكرياس إلي ظهور أعراض مرض السكر وذلك لزيادة تكوين السكر في الدم مع عدم المقدرة علي تحويله إلي حليكوحين لغياب الإنسولين . كما تزداد حالة مريض السكر سوءا عند حقنه بالثيروكسين وذلك لما يؤديه الحقن من زيادة في تكوين السكر مع زيادة تحول الجليكوحين إلي جلوكوز .

(٣) تمثيل الدهون :

يؤدي نقص الثيروكسين إلي زيادة كولستيرول الدم مع إرتفاع في تركيز الفوسفوليبيدات وترسيب الدهن في مناطق معين (تحت الجلد وحول الأحشاء) . ويحدث العكس عند زيادة نشاط الغدة الدرقية .

(٤) تمثيل الماء والأملاح :

ينظم الثيروكسين عملية إعادة امتصاص الماء في الأنبيبات الكلوية . وهو في ذلك يتعاون مع هرمون (ADH) وبذا فإن للثيروكسين دور في حفظ الإيزان المائي . وتعمل زيادة الثيروكسين علي زيادة إفراز البول عند مرضي سلس البول النخامي والمعروف بإسم Diabetes insipidus كما يزيد من فقد الكالسيوم والفوسفور من الهيكل العظمي عن طريق البول والبراز مع ثبات تركيزهما في الدم . ويؤدي نقص الثيروكسين إلى نقص حجم الدم نتيجة لانتقال الصوديوم والكلوريد من الأوعية الدموية إلى المسافات بين خلوية .

رابعا : تأثير الثيروكسين علي الإيزان الحراري بالجسم :

يؤدي الثيروكسين إلى زيادة الإنتاج الحراري في جميع أنسجة الجسم ما عدا نسيج الغدة نفسها . وتعزي هذه الزيادة إلى زيادة كمية الأكسوجين المستهلكة وزيادة عمليات الأكسدة وخروج الطاقة بواسطة خلايا الأنسجة المختلفة . ويعتبر الثيروكسين المسئول الأول عن ٣٠ : ٤٠ ٪ من كمية الطاقة الحرارية المتولدة في الجسم الطبيعي . وتشترك بعض الهرمونات الأخرى مثل هرمون النمو والإبينفرين والجلوكوكورتيكويد مع الثيروكسين في هذا المجال حيث تعمل مجتمعة علي إحداث التوازن الفسيولوجي للفرد وتنظيم عملية توليد الطاقة الحرارية بزيادتها أو نقصها .

خامسا : تأثير الثيروكسين علي الجهاز الدوري :

يؤدي نقص الثيروكسين إلى تضخم القلب مع بطء ضرباته وضعف قوته والعكس صحيح عند زيادة إفراز الثيروكسين حيث يؤدي إلى زيادة ضربات القلب مع زيادة حجم الدم المندفع في الضربة الواحدة واتساع الأوعية الدموية وارتفاع ضغط الدم .

سادسا : تأثير الثيروكسين علي الجهاز العصبي :

يؤدي زيادة الثيروكسين إلي زيادة حساسية الجهاز العصبي للمؤثرات الخارجية والصدمات الكهربائية . أما نقصه فيؤدي إلي إنخفاض درجة مقاومة الجهاز العصبي لفعل المؤثرات الخارجية مع ضعف التأثير الطبيعي للمؤثرات كالضوء والصوت .

سابعا : تأثير الثيروكسين علي التناسل :

للثيروكسين دور كبير في التناسل في مختلف أجناس الحيوانات . ويتوقف ذلك التأثير علي عمر الحيوان وحنسه وفصل السنة الخ . فيؤدي نقص الهرمون في المراحل المبكرة من العمر إلي تأخير التطور الجنسي للذكر كما يؤثر علي إنتاج البويضات في الأنثي وعدم إنتظام دورات الشبق في الإناث البالغة جنسيا . كما قد يحدث تحوصل للمبيض أحيانا . ولكن يعمل الحقن بجرعات فسيولوجية صغيرة من الثيروكسين علي تكوين الجاميطات . ويرجع ذلك كله إلي تأثير الثيروكسين علي عمليات التمثيل الغذائي للمواد البروتينية .

ثامنا : تأثير الثيروكسين علي الإنتاج :

لقد أصبح من الثابت الآن ونتيجة لسلسلة من البحوث التي أجريتها منذ عام ١٩٦٩ وحتى الآن لبحث مدي تأثير الثيروكسين علي كل من إنتاج البيض واللحم من الدجاج وإنتاج اللبن من الأغنام والابقار وعلي إنتاج الصوف والفرو من الأغنام والأرانب علي وجود تأثيرات جوهرية ومعنوية لهرمونات الدرقية علي نوعية كمية المنتج من هذه الحيوانات . فلقد وجدنا أن فرط نشاط الغدة الدرقية يؤدي إلي قلة إنتاج البيض مع إنخفاض معدل النمو في دجاج اللحم والبيض علي السواء . ولقد أمكن نتيجة إستعمال بعض المركبات المثبطة للدرقية مثل مركبات الميركاتوباميدازول من زيادة إنتاج البيض لأكثر من ٣٠ ٪ عن المعدل الطبيعي حيث وصل إنتاج البيض من بعض سلالات اللجهورن إلي ٢٣٠ بيضة سنويا . كما أدت الطرق المستخدمة لتثبيط وتقليل درجة نشاط الغدة الدرقية إلي إرتفاع معدل الزيادة في الوزن في دجاج الكورنيز حتي وصل وزن الدجاجة إلي ما يقرب من ٤ كجم عند عمر

١٢ شهرا . كما وجد أن للثيوكسين تأثير كبير علي كمية المنتج من اللبن في الإبقار والصوف في الأغنام . حيث تؤدي زيادة الثيوكسين إلي إنخفاض إنتاج اللبن والصوف علي السواء . ويمكن أن تعزي قلة الإنتاج نتيجة لزيادة معدل إفراز الثيوكسين إلي زيادة عمليات الأكسدة في الجسم مما يقلل من الكفاءة التحويلية للغذاء .

هذا - ولا تقتصر تأثيرات هرمونات الدرقية علي كمية الإنتاج فحسب بل يتعداه إلي نوعيته . فلقد لوحظ إرتفاع تركيز فيتامين (A) وقلة الكاروتين في البيض الناتج من الدجاج المعامل بالثيوكسين عنه في الدجاج المعامل بمثبطات الدرقية . وقد عزونا ذلك إلي دور الثيوكسين في تحويل الكاروتين إلي فيتامين (A) . كما زاد وزن البيضة إلي ما يقرب من ٧٠ جرام مع تحسن كل مقاييس جودة البيض في دجاج اللجهرون المعامل بالثيوكسين . وقد عزونا ذلك إلي وجود إرتباط سالب بين كمية الإنتاج ووزن البيضة .

نقص الهرمون Hormone Deficiency :

تتلخص الأسباب المؤدية لحدوث النقص في هرمونات الدرقية فيما يلي :

أولا : نقص وظيفة الأنسجة الدرقية : والذي قد يتسبب عن :

- (١) التهاب الغدة الناتج عن نقص المناعة الطبيعية المزمن .
- (٢) نقص نشاط الغدة الذاتي أو التلقائي Idiopathic hypothyroidism
- (٣) بعد العلاج باليود المشع Postradioactive iodine treatment
- (٤) بعد نزع الغدة الدرقية Postthyroidectomy

ثانيا : حدوث خلل في عملية التخليق الطبيعي لهرمونات الدرقية : والذي ينتج من :

- (١) عيوب وراثية .
- (٢) نقص اليود .
- (٣) إستعمال أو تناول مركبات مضادة لنشاط الغدة .

ثالثا : نتيجة حدوث نقص في هرمونات النخامية : الناتج من :

- (١) نقص إفراز الـ (TSH) من النخامية الغدية .
- (٢) نقص إفراز هرمون الـ (TRH) من الهيبوثالاماس .

رابعا : المقاومة الطرفية لهرمونات الدرقية :

يعتبر مرض الكشامة أو القدماء أو القماءة (Cretinism) هو الصورة الحادة لنقص نشاط الغدة الدرقية إلا أنه أقل إنتشارا من مرض تضخم الغدة الدرقية (الجويتر Goiter) أو الأوديماء المخاطية . ويمتاز المصابون بهذا المرض (الكشامة Cretinism) بالضعف العقلي واضطراب في الجهاز العصبي المركزي .

١

وهناك العديد من الأمراض الوراثية المؤدية إلى حدوث عيوب في خطوة أو أكثر من خطوات التخليق الطبيعي لهرمونات الدرقية وهي تشمل عيوب في :

- (١) تركيز الأيوديد Iodide concentration .
- (٢) تعضون الأيوديد Iodide organification .
- (٣) تخليق الثيروجلوبيولين .
- (٤) تكوين إنزيم الـ Iodotyrosine haloginase .
- (٥) فقد حساسية الغدة لفعل هرمون الـ (TSH) .

زيادة الهرمون :

يوجد هناك صورتين من فرط نشاط الغدة الدرقية والتي تسبب ما يعرف بالتسمم الدرقي أو الـ Thyrotoxicosis وهما :

- (١) مرض Graves' disease والذي يتميز المصاب به بمحوظ مقلية العين (exophthalmos) والذي ينتج من تراكم السوائل والمادة الأرضية للنسيج الضام .

٢) الورم الغدي التسمي Toxic adenoma والناتج من فرط حساسية الغدة الدرقية لفعل هرمون ال (TSH) أو الوظيفة التلقائية للغدة (autonomous function) ويمكن علاج هذا النوع من زيادة إفراز هرمونات الدرقية بإستعمال العقاقير المضادة للغدة الدرقية .

ويوجد العديد من زيادة إفراز الغدة الدرقية البسيط (Minor types) وتشمل :

١) حدوث ورم في الغدة النخامية ينشأ عنه زيادة إفراز هرمون ال (TSH) .

٢) التسمم الدرقي (Thyrotoxicosis) الغير طبيعي أو الصناعي الذي ينشأ من تناول المريض هرمونات الدرقية لفترات طويلة رغبة لفقد وزنه .

٣) في حالات الأورام الوظيفية الإنتقالية (Functioning metastatic carcinoma) .

٤) في حالات الجويتر عديد العقد (multinodular goiter) .

الأعراض الناتجة عن حدوث تغير في معدل نشاط الغدة عن الحدود الطبيعية :

يصاحب أي تغير في درجة نشاط الغدة الدرقية عن الحدود الطبيعية كثير من الأعراض المرضية نذكرها ملخصة في حالات زيادة أو نقص معدل إفراز الغدة لهرموناتها وهو ما يعبر عنه علميا بفرط النشاط (Hyperactivity) وقلة النشاط (Hypoactivity) .

أولا : أعراض نقص إفراز الغدة الدرقية :

إذا أخفقت الغدة الدرقية عن إنتاج أو إفراز القدر المناسب والمطلوب من هرموناتها في سن مبكرة من حياة الحيوان فلإن ذلك يؤدي إلى الإصابة بمرض الكشامة أو القدامة أو القماءة (Cretinism) حيث يقف النمو الجسمي والعظمي ويصبح الحيوان قزما ويقل معدل التمثيل الغذائي ويطفو النبض وتصبح الأسنان غير طبيعية.

أما إذا حدث النقص بعد البلوغ الجنسي فإنه يحدث الإصابة بالورم الغدي المنخاطي والمعروف بإسم المكسوديما (Myxoedema) . ومن أهم أعراضه الهبوط العام وزيادة سمك الجلد وسقوط الشعر وإنخفاض كمية الصوف وضعف النبض وإنخفاض درجة الحرارة وقلة

الشهية مع قلة إفراز البول وانخفاض معدل التمثيل الغذائي مع قلة التحمل للبرد وضعف النشاط الجنسي وزيادة ترسب الدهون مع زيادة كمية الكولستيرول والفوسفوليبيدات في الدم

ثانيا : الأعراض الناتجة عن نقص اليود :

يؤدي نقص اليود في الغذاء إلى نقص تكوين الثيروكسين وبالتالي تضخم الغدة الدرقية وهو ما يسمى بالجويتر المتوطن (Endemic goiter) والذي ينتشر في الأماكن البعيدة عن البحار والتي تخلو أراضيها ومياهها من اليود . ولقد أمكن الوقاية من إنتشار هذا المرض في كثير من الأحوال بإضافة يودور البوتاسيوم الى ملح الطعام بنسبة ٠.٠٥ ر : ٠.٢ ر % .

ثالثا : أعراض استئصال الغدة الدرقية :

يؤدي استئصال الغدة إلى وقف النمو في الحيوانات الصغيرة ويظهر هذا واضحا في الجهاز العظمي لهذه الحيوانات . كما يؤدي استئصال الغدة أيضا إلى التأخير وعدم الوصول إلى النضج الجنسي مع قلة الحيوية والكسل العام وزيادة سمك الجلد وسقوط الشعر وانخفاض معدل التمثيل الغذائي القاعدي عن معدله الطبيعي مع انخفاض درجة حرارة الجسم .

رابعا : أعراض زيادة إفراز الغدة الدرقية :

تكبر الغدة الدرقية في الحجم مع جحوظ العينين وزيادة النشاط التمثيلي في حالة زيادة معدل إفراز الثيروكسين . وتسمى هذه الحالة بمرض الجويتر الجحاطي Exophthalmic goiter أو الأوديميا التسمي (Toxic oedima) . وقد تحدث هذه الأعراض بعد الصدمات النفسية الشديدة . ومن أعراضها أيضا تضاعف حيوية الجسم وحدة الذهن مع سرعة النبض ويصبح العقل في حالة نشاط متواصل . وتعالج هذه الحالة باستئصال جزء من الغدة جراحيا أو تعاطي أحدي مضادات الدرقية السابق ذكرها .

الغدة الجاردرقية PARATHROID GLAND

نعبر الغدة الجاردرقية من الغدد الأساسية اللازمة لاستمرار الحياة . ولقد أمكن التعرف علي الغدة الجاردرقية في كل أجناس الفقاريات الأعلى من الأسماك . وتتكون الغدة في الإنسان من أربعة غدد تقع - من الناحية التشريحية - علي سطح كل جانب من الغدة الدرقية حيث توجد داخل كبسولة من نسيج طلاحي للغدة الدرقية . ويبلغ وزن الغدة الكلبي ١٢٠ ملليجرام . وقد تكون الغدة الجاردرقية - في أحوال كثيرة - منغمسة في كبسولة الغدة الدرقية من الناحية الظهرية . ويختلف مدى الارتباط وموقع الغدة باختلاف أنواع الحيوانات . كما قد تكون منغمسة في الغدة التيموسية .

ويختلف شكل الغدة وعدد أجزائها باختلاف أجناس الحيوانات . فبينما توجد - في أغلب الفقاريات - علي السطح الخلفي لفصوص الغدة الدرقية إثنان منها في الجهة العلوية والأخرتان في الجهة السفلية إلا أنها قد لا توجد بالمرّة في بعض الفقاريات الأخرى مثل الأسماك . أو قد تتكون من أجسام صغيرة تقع خلف الغدة الدرقية وملاصقة لفروع الوريد الوداجي الوحشي (External jugular vein) حيث يمكن إزالتها بسهولة دون الإضرار بالدرقية كما هو الحال في البرمائيات . أما في الزواحف فتتكون الغدة من زوجين وفي بعض الأنواع الأخرى توجد في ثلاثة أزواج .

التركيب الخلوي للغدة الجاردرقية :

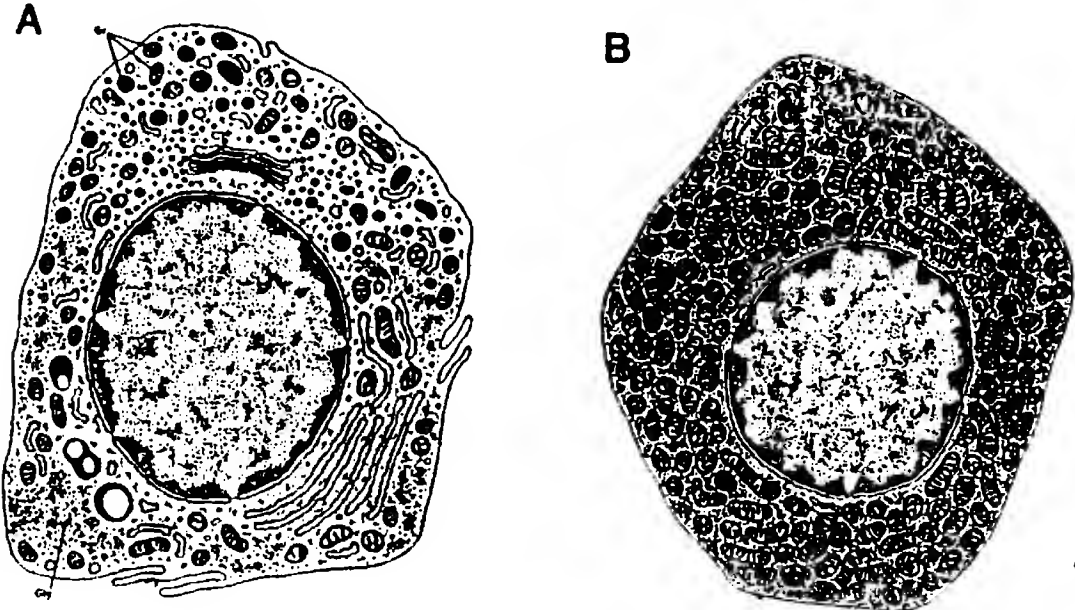
يحاط كل جزء من أجزاء الغدة الجاردرقية بغلاف من نسيج ضام تخرج منه حواجز غير كاملة تقسمها إلي فصوص غير كاملة أيضا . وتحتوي فصوص الغدة علي مجموعات من الخلايا الطلاعية المندجة والمرتبة علي هيئة صفوف أو أحبال . وتوجد هذه الخلايا علي نوعين :

(١) Non granular chief or principal cells الخلايا الأساسية أو الرئيسية الغير محبة

وهي الأكثر وجودا . ذات سيتوبلازم متجانس يصبغ بلون باهت بالصبغات الحامضية ونواة من النوع الحويصلي (Vesicular) . وتحتوي هذه الخلايا علي الجليكوجين . وتعتبر تلك الخلايا المسئولة عن التخليق الحيوي لهرمون الغدة الجاردرقية والمسمى بهرمون ال Parathyroid hormone (PTH) . وتتم تلك الخلايا بسلسلة من التغيرات الدورية يمكن ملاحظتها من الناحية الهستولوجية . وتكون تلك التغيرات مرتبطة إلى حد كبير بتخليق وتخزين وإفراز هرمون الجاردرقية بعدها يحدث لها إرتداد أز نكوص (Involution) وتمر كل خلية رئيسية بدورتها التغيرية غير مرتبطة بالخلية المجاورة لها .

(٢) Granular Oxyphil cells الخلايا المحبة للحمض المحبة

وهي الأقل عددا . تحتوي علي حبيبات يمكن صبغها بالصبغات الحامضية مثل صبغة الأيوسين . ونواتها صغيرة شديدة الصبغ . ولا تظهر هذه الخلايا في غدة الإنسان قبل سن العاشرة بل يبدأ ظهورها عند البلوغ بعدها تزايد عدديا علي طول العمر . ولا يعرف حتي الآن الوظيفة البيولوجية لتلك الخلايا . ويعتقد أن هذه الخلايا تكسب القدرة علي إفراز هرمون الجاردرقية في بعض حالات زيادة نشاط الغدة (hyperparathyroidism) مثل ورم الغدة (Parathyroid adenoma) وزيادة إنقسام الخلايا الرئيسية (Chief cell hyperplasia) ويمثل الشكل التالي تركيب الخلية الرئيسية (A) والخلية المحبة للحمض (B) .



ويتخلل كل هذه الخلايا نسيج ضام شبكي وعائي Vascular - reticular يحتوي على خلايا صارية (Mast cells) وخلايا ملتهمة كبيرة (Macrophages) .

التطور الجنيني للغدة الجاردرقية :

تنشأ الغدة الجاردرقية من حدار الأمعاء الجنينية الأمامية والتي تتكون أساسا من منطقة الإندودرم الجنيني . ويتم تكوين الغدة نتيجة لحدوث بروز على جانبي الأمعاء الأمامية تكون جيوب تعرف بالجيوب البلعومية (Pharyngeal pouches) وتنشأ الغدة من الجيوب البلعومية الثالثة والرابعة . حيث تتكون الغدة نتيجة إستطالة عنق تلك الجيوب ثم إضمحلالها وبذا تصبح الغدد الأربعة منفصلة عن البلعوم على الرغم من إستمرار إتصالها ببعض التراكيب الأخرى مثل الغدة التيموسية (والتي تتكون من الحيب البلعومي الخامس) .

وقد تنشأ الغدة الجاردرقية في أركان الجيوب البلعومية الثانية والثالثة كما هو الحال في الطيور والزواحف والبرمائيات. إلا أنه لا يستتبع هذا الاختلاف في المنشأ اختلاف في الوظيفة. الإمداد الدموي للغدة :

يتم الإمداد الدموي للغدة الجاردرقية عن طريق فروع الشرايين السفلية وبعض الشرايين العلوية للغدة الدرقية . كما ينتقل الدم الوريدي عن طريق الأوردة الدرقية أيضا . وعموما فتعتبر الغدة الجاردرقية غنية بالإمداد الدموي .

الإمداد العصبي للغدة :

يتم الإمداد العصبي للغدة الجاردرقية عن طريق ألياف عصبية غير مغمدة من النوع المحرك Vasomotor nonmyelinated nerve fibres .

التركيب الكيميائي والتخليق الحيوي لفيتامين D₃

والهرمونات المنظمة للكالسيوم

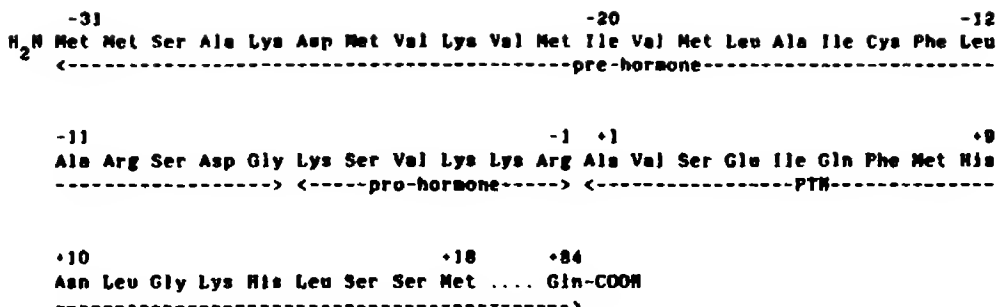
يشارك كل من هرمون الجاردرقية والكالسيتونين المفرز من الدرقية بالإضافة إلى فيتامين (D₃) في تنظيم الكالسيوم في جسم الكائن الحي . ويجدر بنا قبل أن نتناول ميكانيكية هذا التنظيم ودور كل من الغدة الدرقية والجاردرقية والأمعاء والكلية والعظام في حفظ الثبات الذاتي للكالسيوم في الجسم أن نتفهم طريقة التخليق الحيوي والتركيب الكيميائي للعوامل الهرمونية (هرمون الجاردرقية - والكالسيتونين) وفيتامين (D₃) والتي لها دور في هذا المجال :

أولا : هرمون الجاردرقية Parathyroid Hormone (PTH)

يتكون هرمون الجاردرقية من بروتين يحتوي على ٨٤ حمضا أمينا في سلسلة واحدة مستقيمة بوزن جزيئي ٩٣٠٠ في الإنسان و ٩٥٠٠ في الأبقار . ويحتوي الهرمون على الميثيونين (Methionine) والتربتوفان (Tryptophane) والتيروسين (Tyrosine) ونسبة كبيرة من الأرجنين + الليسين مما يؤدي إلى إكتساب الجزيء شحنة نهائية موجبة . وفي المقابل لا يحتوي الهرمون على سستين (cysteine) وعليه فلا يدخل في تركيبه أي كوبري ثنائي الكبريتيد (disulfide bridge) . ويوجد في الجزء الوسطي من التركيب الهرموني منطقة غير ماصة للماء (hydrophobic) والتي تعتبر مكان ترقيم الهرمون باليود ١٢٥ عند القيام بتحليل الهرمون بطريقة المناعة الإشعاعية . ويعتبر الجزء من الهرمون من الحمض الأميني ٢٨ : ٣٤ من النهاية الأمينية (N) هو المنطقة من الجزيء التي تكفي لإظهار كل التأثيرات الهرمونية لهذا الببتيد

ولما كان هذا الهرمون عبارة عن بروتين مفرز فإنه يتم تخليقه في الغدة الدرقية على

صورة بادئ كبير (larger precursor) كما هو مبين بالشكل التالي



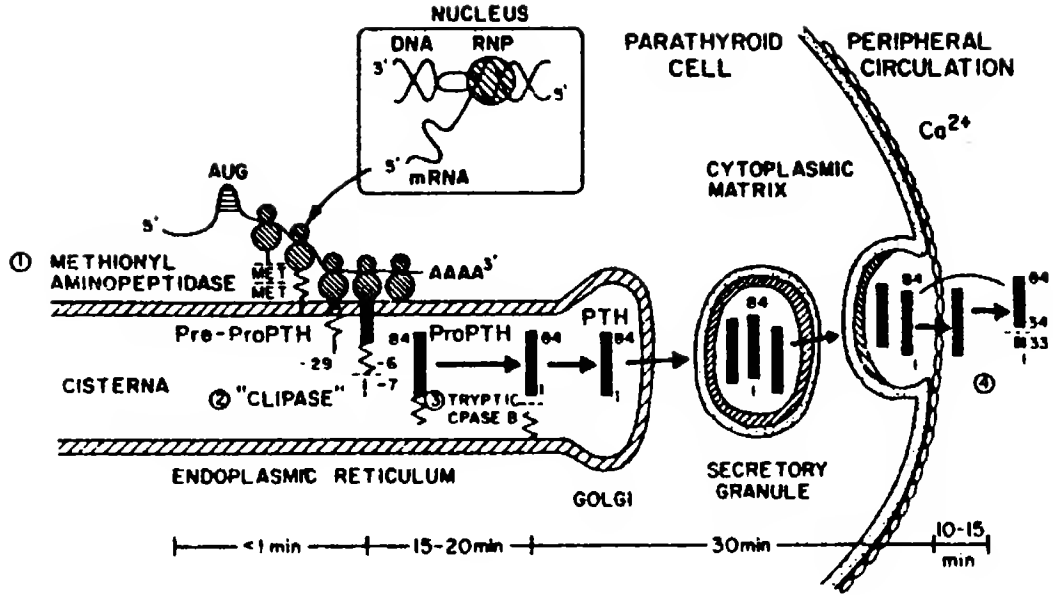
ولقد أمكن تعيين نوعين من طلائع الهرمون تشمل (prepro - PTH) يحتوي علي ٣١ حمضا أمينيا زيادة مضافة إلي الهرمون عند الطرف الأميني (N) والتي تمثل ناتج الترجمة الأولية للحمض النووي (mRNA) في الجزء الريبوسومي لخلايا الجاردرقية . يفرز ال (prepro-PTH) في حوض الشبكة الإندوبلازمية الخشنة (into cisterna of the rough endoplasmic reticulum) حيث يتحول خلال ثواني إلي (pro - PTH) وذلك بإزالة الجزء من النهاية NH₂ الميثونيني وال ٢٤ حمض أميني التالية له (أي من الحمض الأميني - ٣٠ إلي الحمض الأميني - ٧) لمركب ال (prepro - PTH) . ويصل المركب (pro - PTH) بعد ٢٠ دقيقة من تخليقه إلي منطقة جولجي (Golgi region) حيث يتم حفظه في حويصلات هناك حيث يتحول إلي هرمون الجاردرقية بإزالة الببتيد السداسي الحمض الأميني في إتجاه النهاية الأمينية (أي إزالة الأحماض الأمينية من - ٦ وحتى - ١) .

والشكل التالي يمثل تنابع الأحماض الأمينية ال ٨٤ الداخلة في تركيب هرمون الجاردرقية في كل من الإنسان (Human) والأبقار (Bovine) والأغنام (Porcine) .

	1	10	20
Human	Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn Ser Met Glu Arg		
Bovine	Ala Val Ser Glu Ile Gln Phe Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Ser Ser Met Glu Arg		
Porcine	Ser Val Ser Glu His Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Ser Ser Leu Glu Arg		
	30	40	
Human	Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro		
Bovine	Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Ser		
Porcine	Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Ser		
	50	60	
Human	Leu Ala Pro Arg Asp Ala Gly Ser Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val		
Bovine	Ile Ala Tyr Arg Asp Gly Ser Ser Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val		
Porcine	Ile Val His Arg Asp Gly Gly Ser Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val		
	70	80	
Human	Glu Ser His Glu Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asp Val Leu Thr Lys		
Bovine	Glu Ser His Gln Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asp Val Leu Ile Lys		
Porcine	Glu Ser His Gln Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asp Val Leu Ile Lys		
	84		
Human	Ala Lys Ser Gln-COOH		
Bovine	Ala Lys Pro Gln-COOH		
Porcine	Ala Lys Pro Gln-COOH		

ويخزن هرمون الجاردرقية بعد تكوينه في حبيبات إفرازية حتى وقت إفرازه في الدورة الدموية كاستجابة لانخفاض تركيز الكالسيوم في الدم .

ويمثل الشكل التالي مسار التخليق الطبيعي لهرمون الجاردرقية . ويظهر في الشكل ال (prepro - PTH) كنتاج أولي يخلق في الريبوسومات ثم يتحول إلى (pro - PTH) ثم إلى (PTH) بالخطوات من ١ : ٣ والتي تتم على الشبكة الإندوبلازمية الداخلية ثم منطقة جولجي.



ولقد تم التعرف علي ثلاثة أنواع ببتيدية في بلازما الإنسان : الأول متمائل تركيبيا مع الصورة الكاملة من هرمون الجاردرقية كما تم عزله من أنسجة الغدة الجاردرقية حيث يحتوي علي ٨٤ حمضا أمينيا وذو وزن جزيئي ٩٥٠٠ . أما الإثنان الآخران فيمثلان أجزاء من الهرمون : الأول ذو وزن جزيئي ٧٠٠٠ والآخر أصغر منه حيث يبلغ وزنه الجزيئي ٤٥٠٠ . ولقد تضاربت النظرة إلي أهمية تلك الصور الثلاثة من هرمون الدرقية والتي تظهر في الدورة الدموية الطرفية . إلا أن البعض يعتقد أن الصورة الكاملة للهرمون ذات وزن جزيئي ٩٥٠٠ هي الصورة النشطة الوحيدة من الناحية البيولوجية أما الصورتين الأخرتين فتمثلان نواتج انحلال الهرمون الأصلي . بينما يري البعض الآخر أن إحدى الصور الصغيرة من الهرمون هي في الحقيقة الصورة من الهرمون الأكثر نشاطا من الناحية البيولوجية .

وتلعب خلايا كيفر Kupfer cells الموجودة في الكبد دورا هاما في التمثيل الغذائي لجزيئ هرمون الجاردرقية . ويبلغ فترة نصف العمر للجزيئ الكامل من هرمون الجاردرقية في بلازما الإنسان الطبيعي ٢٠ دقيقة .

وهرمون الجاردرقية سريع الذوبان في الماء كما أنه يذوب في حمض الهيدروكلوريك المخفف والكحول ٨٠٪ ولكنه لا يذوب في الأسيتون أو الإثير أو البيريدين. ويتأثر الهرمون بالخمائر المعدية ولذا فلا يصح تعاطيه عن طريق الفم ولكنه يحقن فقط. كما أنه يفقد نشاطه البيولوجي بالأكسدة بواسطة إنزيم الـ hydrogen peroxidase. وليس لخلاصة الغدة الجاردرقية أي قيمة علاجية إذ أنه يتكون بالجسم أجسام مضادة لها بعد مدة من العلاج. لذا يعطي للعلاج أملاح الكالسيوم والكالسيفيرول وثاني هيدروكسيفيرول مع أو بدون خلاصة الغدة .

الوحدات الطبية للهرمون : تستعمل الوحدات الآتية في مختلف الأغراض العلمية والطبية :

(١) وحدة كوليب (CU) Collip's Units :

وتساوي الكمية من الهرمون اللازمة لرفع كالسيوم دم الكلاب ٥ ملليجرام / ١٠٠ مليلتر

(٢) وحدة هانسان (HU) Hansan 's Units :

وتساوي ١٪ من الكمية من الهرمون اللازمة لرفع كالسيوم سیرم دم الكلاب المستأصل منها الغدة الجاردرقية بمقدار ١ ملليجرام / ١٠٠ مليلتر خلال ٦ ساعات من الحقن.

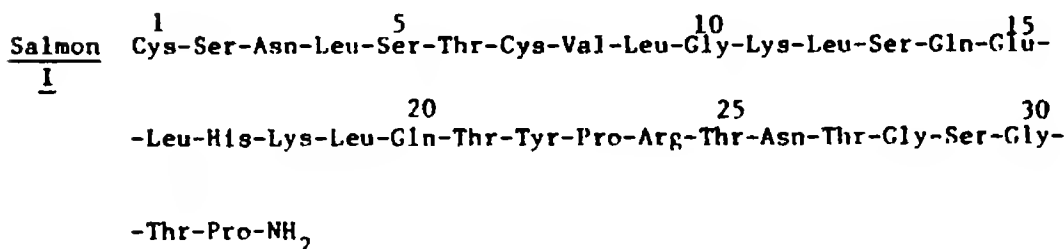
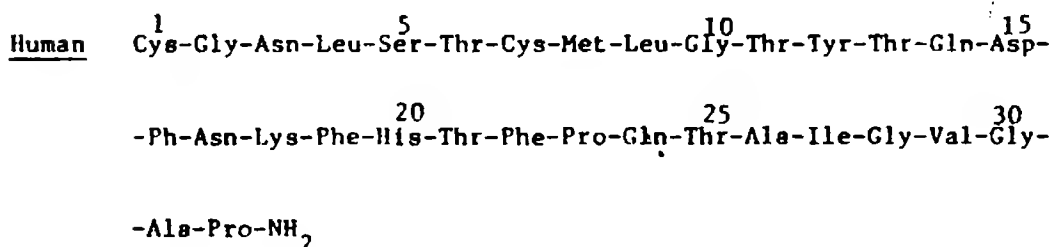
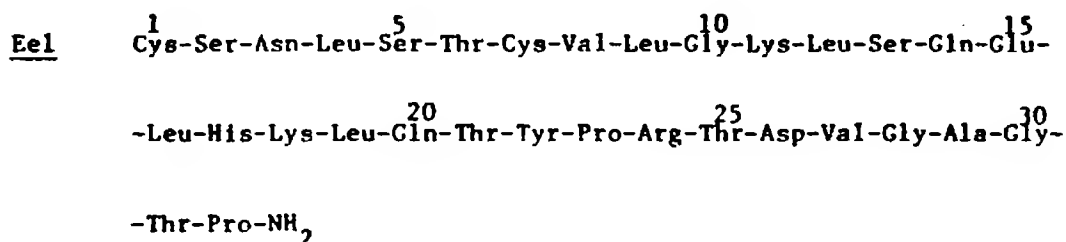
(٣) وحدة USP :

وتساوي كمية مستخلص الغدة اللازمة لرفع كالسيوم سیرم دم الكلاب الطبيعية بمتوسط ١ ملليجرام / ١٠٠ مليلتر خلال ١٨ ساعة من الحقن .

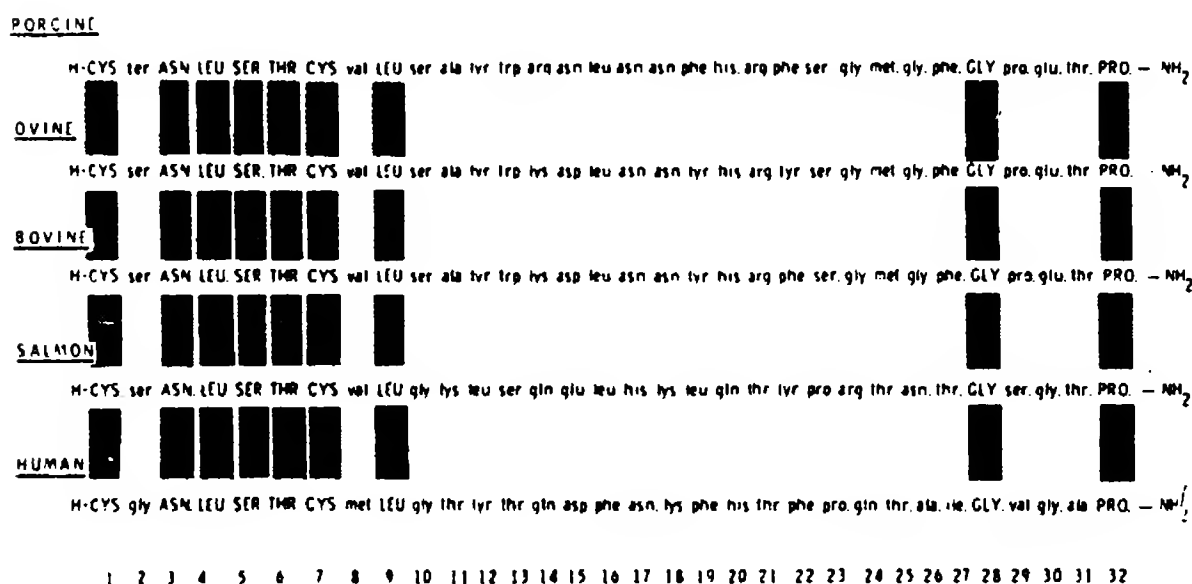
ثانيا : هرمون الكالسيتونين (CT) Calcitonin Hormone :

وهو هرمون بيتييدي صغير يفرز من الغدة الخيشومية (Ultimobranchial) في الأسماك والبرمائيات والزواحف والطيور . أما في الثدييات فيفرز من خلايا (C) المتخصصة الموجودة أساسا في الغدة الدرقية . كما يفرز من مناطق قبلية خارج الغدة الدرقية. ولقد أمكن - حتي الآن - عزل وتعيين تتابع الأحماض الأمينية في تسع صور من هرمون الكالسيتونين خمسة منها مستخلصة من خمسة أجناس من الثدييات (هي : الخنازير - البقار

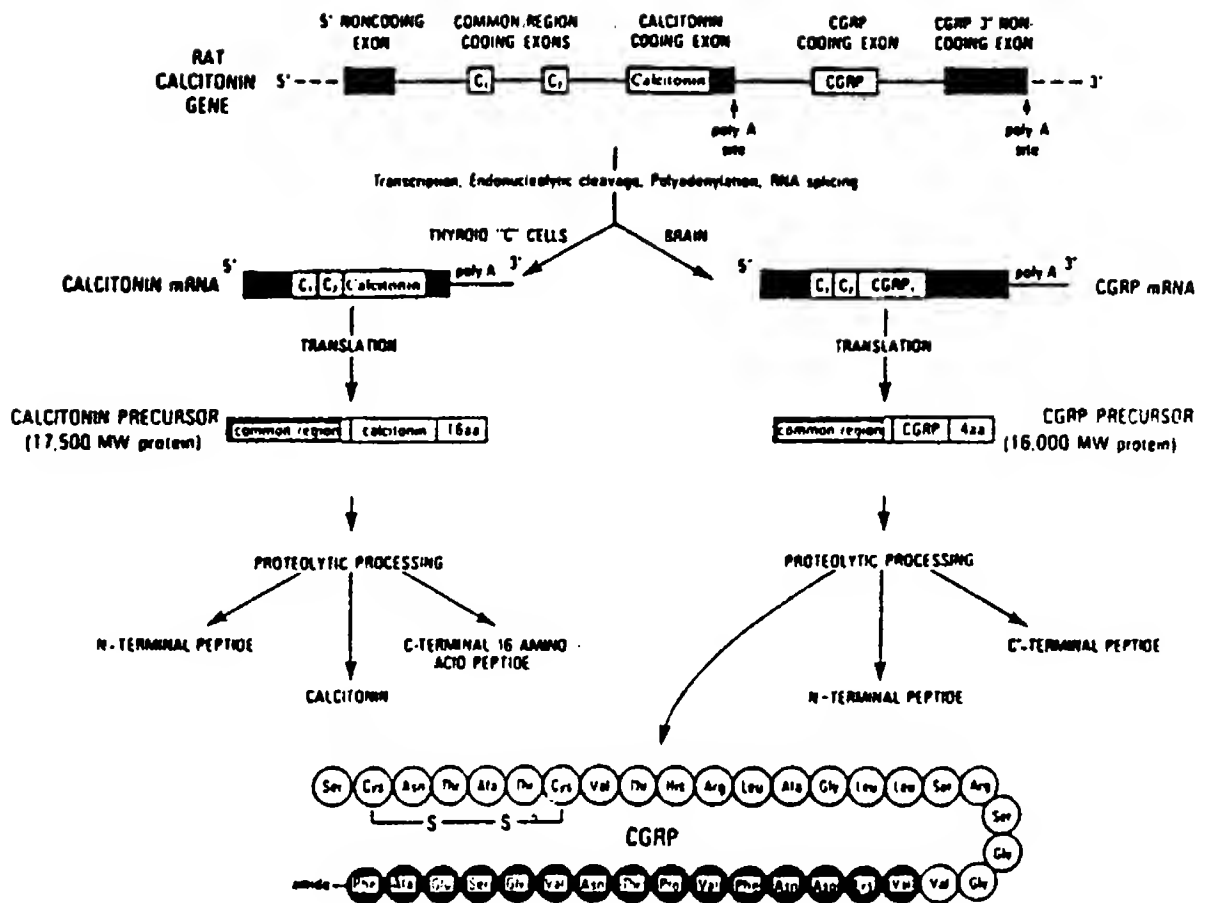
- الأغنام والماعز - الإنسان - الفئران) وأربعة أخرى مستخلصة من حيوانات غير ثديية (هي السلمون I , II and III وثعبان السمك eel) وكل هذه الهرمونات ذات تركيب متشابه حيث تتكون من سلسلة ببتيدية مستقيمة من ٣٢ حمضا أمينيا مع وجود حلقة ثنائية الكبريتيد عند موقع الحمض الأميني السابع عند النهاية (A) وبرولين أميد عند الطرف (C) . وفيما يلي نوضح تتابع الأحماض الأمينية في تركيب هرمون الكالسيتونين المستخلص من ثعبان السمك (eel) والإنسان (human) والسلمون (salmon) .



ونود هنا أن نؤكد أنه علي الرغم من إختلاف تركيب الكالسيتونين بإختلاف أجناس الحيوانات إلا أنها تتشابه فقط في تسعة أحماض أمينية من الـ ٣٢ بالإضافة إلي نهاية السلسلة وهو ما نوضحه فيما يلي :



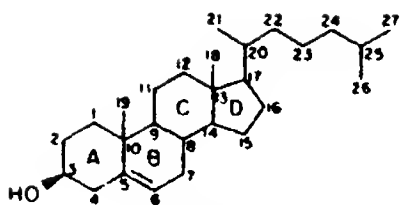
ويتميز الكالسيتونين المستخلص من غير الثدييات بكونه أكثر ثباتا وذو فاعلية أعلي بمقدار ١٠ : ٥٠ مرة عن الهرمون المتخلص من الثدييات . ولقد أوضح (Rosenfeld) وآخرون عند دراستهم للبيولوجية الحيوية والتخليق الحيوي للحمض النووي الريبوسومي الرسول (mRNA) للكالسيتونين أنه يمكن لجين الكالسيتونين من أن يدعم إنتاج العديد من النواتج البروتينية من وحدة نسخ مفردة (single transcription unit) حيث يمكنه تدعيم إنتاج الكالسيومين في الغدة الدرقية وحين البيبتيد ذو الإتصال بالكالسيتونين في الهيبوثالاماس (Calcitonin Gene - Related Peptide CGRP) . كما يتضح من الشكل التالي . ونود أن نشير أن كل من الكالسيتونين المحتوي علي ٣٢ حمضا أمينيا وال (CGRP) والذي يقترح إحتوائه علي ٣٧ حمضا أمينيا ينتجان من بروتينات طليعية مختلفة . إلا أن كل البروتينات الطليعية تحتوي علي منطقة مشتركة مكونة من ٧٦ حمضا أمينيا .



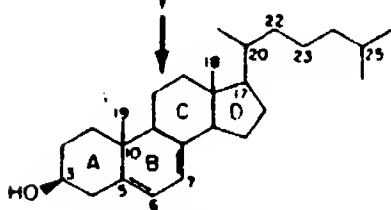
وتتلخص التأثيرات البيولوجية للكالسيتونين في كونه يسبب انخفاض كالسيوم السرم وبالتالي فهو يؤدي الى ما يسمى (hypocalcimia) كما يصاحب الحقن بالكالسيتونين انخفاضاً واضحاً في فوسفات الدم (hypophosphatemia) . غير أن تفاصيل طبيعة ميكانيكية فعل الكالسيتونين غير معروفة حتي الآن . غير أنه يرجع تأثير الكالسيتونين علي خفض مستوي كل من الكالسيوم والفوسفور في سIRM الدم إلي تأثيره علي خفض معدل تحلل العظم تحت تأثير هرمون الجاردرقية والتي يتم من خلال الـ (cAMP) . وقد يكون للكالسيتونين تأثيرات مستقلة علي الكلبي حيث يزيد من معدل إفرازها لكل من الكالسيوم والفوسفات .

ثالثا : فيتامين (D) :

يعتبر التركيب الجزيئي لفيتامين (D) شديد الصلة بالهرمونات الإستيرويدية (وهو ما سنوضحه عند الكلام عن التخليق الحيوي للإستيرويدات). ويعتبر فيتامين (D) (Seco-steroid) من الناحية التركيبية . وهو القسم من الإستيرويدات الذي يحدث فيه إنشطار إحدي حلقات المركب (Cyclopentanoperhydrophenanthrene) وذلك نتيجة لكسر رابطة بين ذرتين كربون وهي في حالة فيتامين (D) الرابطة الموجودة بين ذرتي الكربون ٩ و ١٠ علي الخالقة (B). ويوجد عائلة من الإستيرويدات ذات العلاقة بفيتامين (D) يعتمد الاختلافات فيما بينها علي طبيعة السلسلة الجانبية المتصلة بذرة الكربون رقم ١٧ . وتكون عائلة فيتامين (D₂) من مركب من مركب dihydroergosterol - 23 , 22 بينما تتكون عائلة فيتامين (D₃) من المركب 7 - dehydrocholesterol ويتميز فيتامين (D) المتكون في الطبيعة بإحتوائه علي سلسلة جانبية تماثل تركيب تلك الموجودة علي مركب الكولستيرول . تلك الصورة من فيتامين (D) تسمى فيتامين (D₃) أو الكولي-كالسيفيرول Cholecalciferol أما فيتامين (D₂) والمعروف بإسم الإرجو كالسيفيرول Ergocalciferol فيتميز بإحتوائه علي سلسلة جانبية للإرجوستيرول Ergosterol وهو الصورة من الفيتامين التي لا تتكون طبيعيا . ويصطلح علي تسمية مجموعة فيتامين (D₃) + فيتامين (D₂) اسم كالسيفيرول Calciferol ويمثل الشكل التالي العلاقة التركيبية بين فيتامين (D₂) وفيتامين (D₃) من ناحية طليع كل منهما والكولستيرول والهرمون الإستيرويدي الكلاسيكي :

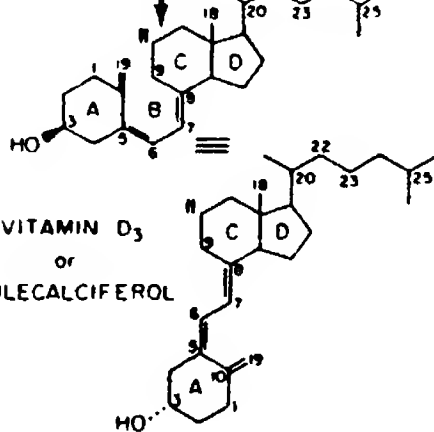


CHOLESTEROL

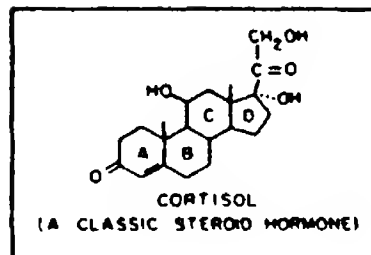


7-DEHYDROCHOLESTEROL
(Pro-Vitamin D₃)

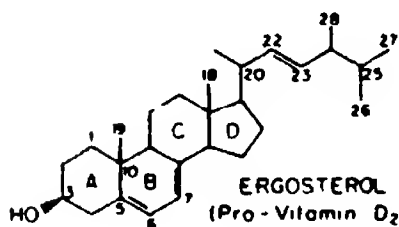
SUNLIGHT
(Natural process)



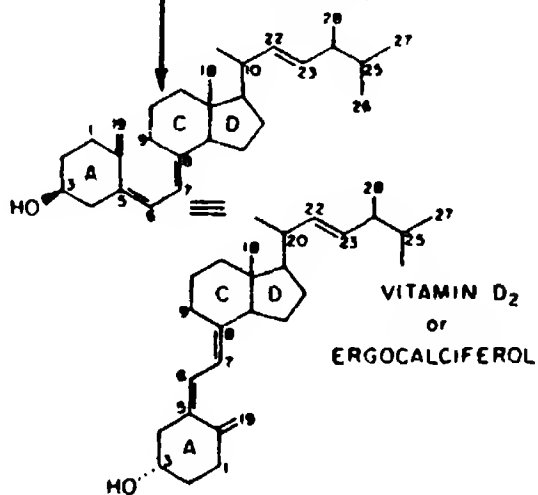
VITAMIN D₃
or
CHOLECALCIFEROL



CORTISOL
(A CLASSIC STEROID HORMONE)



UV LIGHT
(Commercial preparation)



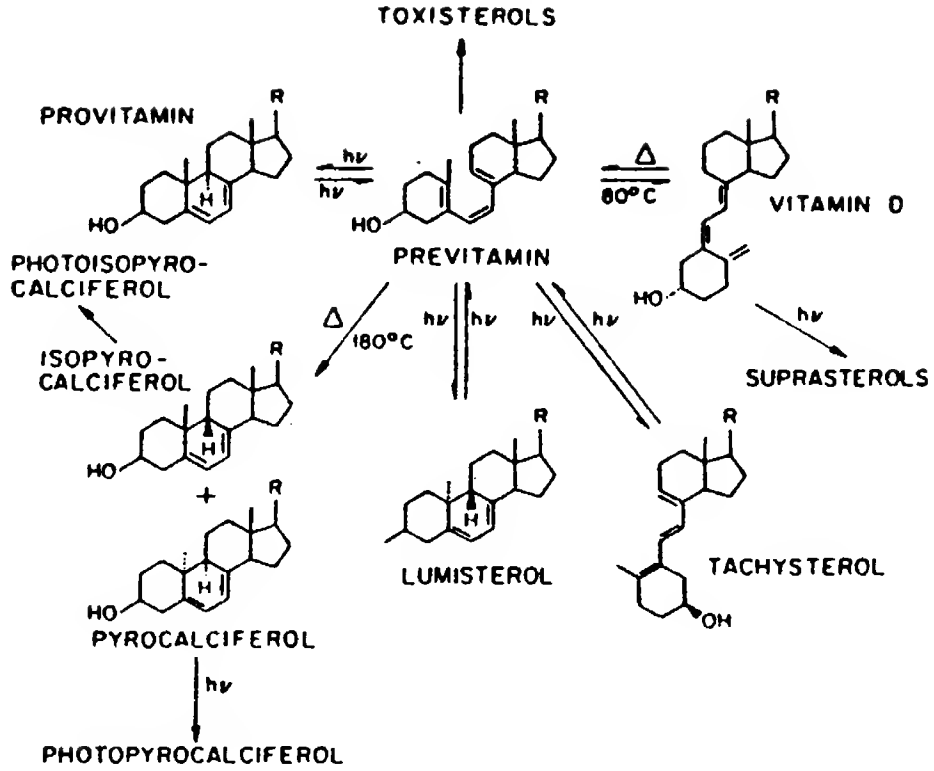
VITAMIN D₂
or
ERGOCALCIFEROL

ويتكون فيتامين (D₃) طبيعيا بتعرض طليعه وهو المركب dehydrocholesterol - 7 لأشعة الشمس . كما يمكن تخليق فيتامين (D₂) صناعيا بتعرض الإرجوستيرول ergosterol للأشعة فوق بنفسجية .

ويمكن تعريف الفيتامين بأنه ذلك المكون الغذائي الذي يجب تناولة بكميات صغيرة جدا (آثار) للتأثير علي الوظائف الطبيعية للعمليات الفسيولوجية. ولا يمكن للجسم من أن يخلق أو يكون الفيتامين داخله بل يلزم إمداد الجسم به باستمرار عن طريق الغذاء . غير أن المركب كولي كالسيفيرول Cholecalciferol هو الفيتامين الوحيد الذي يتكون داخل الجسم عند تعرضه لقدرة معين من ضوء الشمس أو الأشعة فوق بنفسجية . ويمكن لكل الثدييات - تحت ظروف معينة - تكوين كميات كافية من فيتامين (D) عن طريق التكوين الضوئي للأشعة فوق بنفسجية . ولقد صنف الكالسيفيرول Calciferol كفيتامين وليس كهرمون إسترويدي بطريق الصدفية البحتة . كما قدر الكيميائيون مقدار التشابه القوي بينه وبين الإسترويدات الأخرى . إلا أنه لم يعترف عامة بهذا الارتباط في العلوم البيولوجية الاكلينيكية أو الغذائية حتي أعوام ١٩٦٥ : ١٩٧٠ .

وتعتبر القابلية لتحويل الاستيرول إلي فيتامين (D) بواسطة الأشعة فوق بنفسجية وإحتوائه علي رابطة زوجية بين ذرات الكربون ٥ و ٧ علي الحلقة (B) شرط أساسي لتصنيف هذا الإستيرول كطليع لفيتامين (D) .

وتلخص التفاعلات الآتية طريقة حدوث التفاعلات الكيميائية الضوئية التي تحدث لتكوين الكالسيفيرول Calciferol (فيتامين D) .



وتبدأ خطوات التغير بحدوث تفاعلات كيميائية ضوئية photochemical reaction تبدأ في المدار الإلكتروني orbital electrons للجزئ المركب 7 - dehydrocholesterol والموجود علي صورة ثابتة أو ساكنة . إلا أن ذلك الجزئ ينشط عند إمتصاصه لكمية مباشرة من الضوء (direct quantum) فيصبح عندئذ غيرمتوازن - من الناحية الديناميكية الحرارية - (thermodynamic) مع الوسط المحيط به فيفقد في النهاية طاقة الي ذلك الوسط علي إحدي الصور الآتية :

- (١) وميض ضوئي فلوروسنتي (Fluorescence) أو فوسفوري (Phosphorescence).
- (٢) طاقة كيميائية Chemical energy .
- (٣) طاقة حرارية Thermal energy .

وبفقدته لتلك الطاقة يصبح الجزيء في حالة ثابتة مرة أخرى . ويتكون نتيجة لذلك مركب حديد بتركيب مختلف ويسمى في هذه الحالة قبل فيتامين (D) (Provitamine D) مثل لومي إستيرول (Lumisterol) أو التاكي إستيرول (Tachysterol) . ويشمل تحول مركب قبل فيتامين (D) إلى فيتامين (D) انتقال الإيدروجين داخل الجزيء من علي ذرة الكربون رقم (١٩) إلى ذرة الكربون رقم (٩) وقد يحدث هذا الانتقال في غياب إستمرار التعرض للأشعة فوق بنفسجية . ويرتبط بهذا الانتقال دوران الحلقة (A) حول الرابطة الفردية بين ذرات الكربون رقم ٦ و ٧ مما ينتج عنه تكوين فيتامين (D₃) بتركيبه النهائي . ولقد إنفتح عصر حديد في مجال فيتامين (D) منذ عام ١٩٦٤ عند إكتشاف طريقة التمثيل الغذائي لفيتامين (D) إلى ٣٠ ناتج من نواتجه التمثيلية (Metabolites) . وبات من الميسور الآن تقرير وجود نظام أصم (endocrine system) لتحويل فيتامين (D) والذي يعتبر مركبا قبل هرموني (Prohormone) إلى نواتج تمثيلية شقيقة تعتبر صور من فيتامين (D) ذات نشاط هرموني . ويعتبر الإستيرويد 1, 25- dehydroxy Vit. D₃ والذي يرمز له إختصارا بـ 1, 25 - (OH)₂ D₃ الصورة النشطة من فيتامين (D) في الأمعاء . وتعتبر الكلبي هي الغدة الصماء التي تنتج الصور النشطة بيولوجيا من فيتامين (D) فبعد التحول التمثيلي لفيتامين (D₃) إلى 1, 25- dehydroxy Vit. D₃ بواسطة الإنزيم الميكروسومي في الكبـد يصبح هذا الإستيرويد من النوع ال Seco - steroid مادة واقعة تحت تأثير أي من الإنزيمات الآتية والموجودة في ميتوكوندريا خلايا قشرة الكلبي :

- 1) 25 (OH) D - 1 - hydroxylase .
 - 2) 25 (OH) D - 24 - hydroxylase
- ويوجد الإنزيم الأول (1 - hydroxylase) في كل أقسام الفقاريات والتي تشمل البرمائيات والزواحف مروراً بالطيور ثم الثدييات . ويؤدي تكوين الصورة 1, 25 - (OH)₂ D₃ إلى تكوين الإنزيم الثاني (24 - hydroxylase) الذي يعمل علي تكوين الصورة 24, 25 - (OH)D₃

ويمكن تصوير تلك التفاعلات كآآتي :



D₃

25 hydroxyvitamine D₃



ويوجد من الدلائل ما يؤكد أهمية دور الصورة 24, 25 (OH)₂ D في تنظيم التطور الوظيفي للعظام ووظائف الغدة الجاردرقية . وعليه فإن كلا الصورتين 24, 25 (OH)₂ D₃ والـ 1,25 (OH)₂ D₃ هما الصورتان الأساسيتان من فيتامين (D) التي تقوم بتنظيم الاستجابات البيولوجية المميزة لهذا الفيتامين .

الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور

مقدمة :

يعتبر الكالسيوم والفوسفور من أكثر العناصر الغير عضوية شيوعا في أجسام الإنسان والحيوانات المختلفة . حيث يكونان معا المعادن التركيبية . كما يعتبر الكالسيوم والفوسفور من العوامل اللازمة لحدوث العديد من العمليات الخلوية . ويحتاج الكائن الحي إلى إمداد كافٍ من الكالسيوم والفوسفور لحدوث درجة مثلي من النمو ومقابلة إحتياجاته التمثيلية والتركيبية . لذا فيجب إمداد الكائنات الراقية بالكالسيوم والفوسفور بصفة مستمرة ودائمة . وبالتالي فيجب أن يكون مستوي تركيزهما في البلازما ثابتا وفي حدود ضيقة من التغير بفضل ميكانيكية تنظيمية شديدة الدقة .

الأعضاء المشاركة في تحقيق الثبات الذاتي للكالسيوم والفوسفور :

في الحيوانات الراقية - تشترك ثلاثة أنسجة محددة في إحداث الثبات الذاتي لكل من

الكالسيوم والفوسفور **Calcium and phosphorus homeostasis** وهي :

- (١) الأمعاء : يدخل عن طريقها أيونات الكالسيوم والفوسفور إلى البيئة الداخلية للكائن الحي
- (٢) العظام : يخزن فيه هذين العنصرين للمساهمة في تنظيم مستواه في الدم بدقة بدقيقة.
- (٣) الكلى : وفيها يتم مراقبة وتنظيم معدل إفرازهما .

أولا : الأمعاء :

يتوافق التكوين المورفولوجي والتركيب الخلوي للأمعاء لتكون لها كفاءة خاصة في عمليات إمتصاص المكونات الغذائية بصفة عامة والكالسيوم والفوسفور بصفة خاصة . أما التكوين التشريحي للطبقة المخاطية في الأمعاء فيعطي كفاءة مثلي للنسبة بين سطح خلايا تلك الطبقة إلى حجمها وبالتالي يسهل عمليات الإمتصاص المعوي .

ثانيا : العظم :

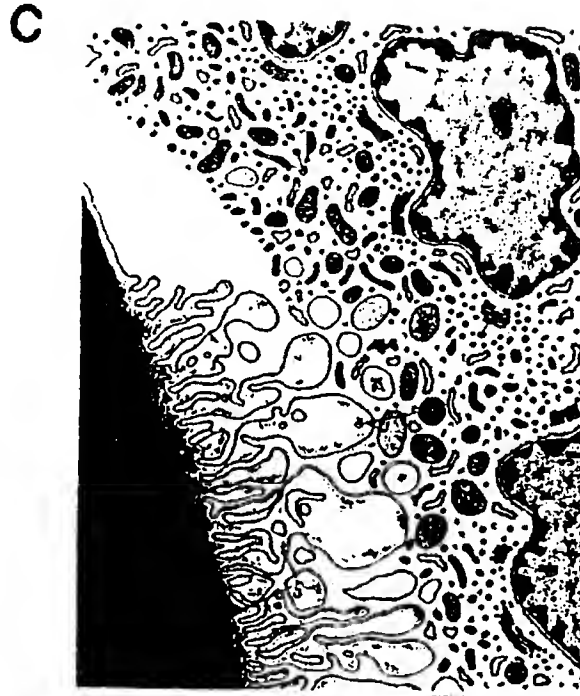
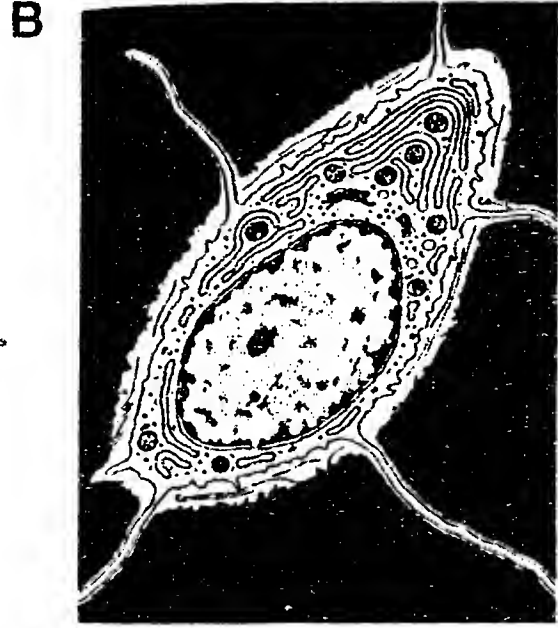
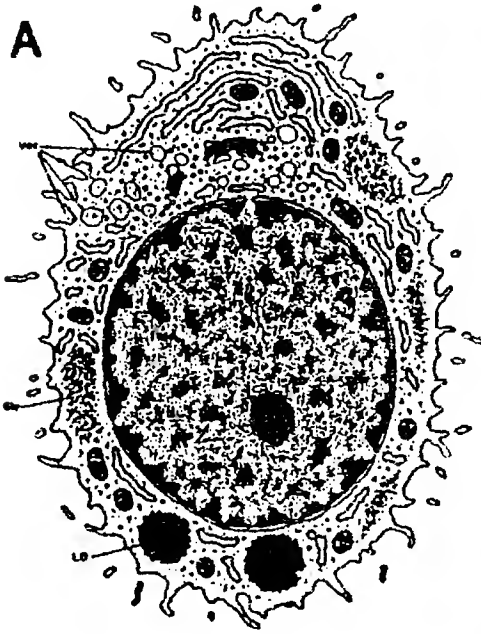
يعتبر العظم نسيج معقد يتكون من خلايا ومادة بين أو خارج تلك الخلايا . تتكون من مركبات عضوية وأخرى معدنية . وخلايا العظم على أنواع عديدة من الناحية المورفولوجية والوظيفية . إلا أنها جميعا من منشأ واحد مشترك هو النسيج المتوسط (الميزونكيما) Mesenchymal tissue أما الأنواع الرئيسية لتلك الخلايا فهي :

(١) خلايا الغضروف Chondrocytes والتي تقوم بإفراز المرقد الكولاجيني Collagen matrex للمنطقة الغضروفية .

(٢) الخلايا المكونة للعظم Osteoblast .

(٣) الخلايا المحللة للعظم Osteoclast . وهي خلايا متعددة الأنوية تقوم بتحليل العظام .

وفيما يلي شكلا يبين تركيب خلايا العظم السابق ذكرها . حيث يمثل الشكل (A) خلايا
الغضروف أو Chondrocytes أما الشكل (B) فيمثل الخلايا المكونة للعظم Osteoblast
ويمثل الشكل (C) الخلايا المحللة للعظم Osteoclast .



وفيما يلي جدولاً يبين تركيب العظم :

نوع المادة	إسم المادة	النسبة المئوية للوزن الجاف
بللورات غير عضوية	أملاح hydroxyapatite	٦٥ : ٧٠
مرقد عضوي	Osteoid	٣٠ : ٣٥

ويمثل بروتين الكولاجين حوالي ٤٠٪ من تركيب ال osteoid

ويمكن تقسيم التكوين الوظيفي للنسيج العظمي إلى وجهين هما :

(١) ذلك المعني بإنتاج وإفراز المرقد الكولاجيني للعظم والواقع خارج الخلايا العظمية .

(٢) ترسيب الكالسيوم المعدني hydroxyapatite crystals في هذا المرقد .

ويجدر بنا في هذا المقام من أن نؤكد أن العظم ما هو إلا نسيج ديناميكي دائم

التغير طول حياة الجهاز الهيكلي .

ولا يقتصر تحديد طبيعة وسلوك النسيج العظمي على أي من المرقد الكولاجيني أو

البللورات المعدنية خارج الخلايا العظمية أو الأنواع المتعددة من الخلايا المرتبطة بالعظم بل

أنهم جميعاً يمثلون تكويناً متفرداً من الوجهة العضوية وغير العضوية بالإضافة إلى الصفات

البيوكيميائية لتلك الأنواع من الخلايا العظمية لتؤكد ما للعظم من صفات ميكانيكية متفردة

تجعله قادراً على حمل وتدعيم الأنسجة الرخوة في الجسم إلى جانب إعطاؤه القدرة كمخزن

ديناميكي لأيونات الكالسيوم والفوسفور اللازمة لإحداث الثبات الذاتي المعدني في كل أجزاء

الجسم .

ويتم تخليق المرقد العظمي بيولوجياً كما يتم توزيعه وإفرازه وإضافة الأملاح إليه وفي

النهاية تحلله تبعاً لتأثير الإشارات الفسيولوجية والهرمونية عند وقت معين . ويتم إنتاج المرقد

العضوي بواسطة الخلايا المكونة للعظم (Osteoblast) بالطريقة الآتية :

- ١) تكوين جزيئات من كولاجين أولي (Protocollagen) داخل الخلايا المكونة للعظم بواسطة نظامها الريبوسومي بالطريقة التقليدية لتخليق البروتين .
 - ٢) يتبلر الكولاجين الأولي (Polymerized) لتكوين لولب ثلاثي من ثلاثة خيوط يتكون كل خيط منها من تتابع أحماض أمينية خاصة .
 - ٣) يتكون طليع الكولاجين (Procollagen) نتيجة لعملية نزع الهيدروكسيل الإنزيمي (Enzymatic dehydroxylation) ثم (Glycosylation) ليكون جزيء كبير macromolecule
 - ٤) يتم إفراز طليع الكولاجين خارجيا في المسافة حول الخلايا المكونة للعظم حيث يحدث لها تحولات إضافية لتكوين مركب يعرف بالـ (Tropocollagen) .
 - ٥) يحدث بلمرة لكـ (Tropocollagen) لتكوين ليفيات دقيقة (microfibrils) يتكون كل منها من ثلاثة جزيئات من الـ (Tropocollagen) .
 - ٦) تمر الليفيات الدقيقة بعملية بلمرة لتكوين الألياف الكولاجينية النهائية .
- ويأخذ الوقت بين تخليق المرقد العضوي خارج الخلايا المكونة للعظم ومعدنته (mineralization) حوالي ٥ : ١٠ أيام ويتوقف ذلك الوقت - علي ما يبدو - علي وجود فيتامين (D) ونواتجه التمثيلية .
- وتبدأ الخلايا المكونة للعظم Osteoblast في التميز وتنغمس داخل مرقد العظم Bone matrix علي هيئة خلية عظمية كبسولية Osteocyst بعد تمام إفرازها للكولاجين الأولي . وتستمر هذه الخلايا بعد ذلك في التميز حتي تصبح قادرة علي إفراز حبيبات كلسية في مرقد العظم . ويمكن لهذه الحبيبات من تسهيل تراكم الكالسيوم والفوسفور خارج الخلايا حيث يؤدي في النهاية إلي ظهور فوسفات الكالسيوم الغير بللوري . يتبلور فوسفات الكالسيوم بعد ذلك إلي تركيب أساسي للعظم يعرف بالـ hydroxyapatite structure داخل مرقد ألياف الكولاجين .

ولفهم التنظيم الهرموني للثبات الذاتي للكالسيوم والفوسفور فإنه من المهم الإشارة بأن النسيج العظمي نسيج ديناميكي دائم التغير في إتجاهات النشاط التمثيلي لمختلف خلاياه أو حركة تدفق المواد المعدنية داخل أو خارج مختلف أجزاء العظم . ويمكن تقسيم الكالسيوم العظم إلى صورتين أساسيتين :

الصورة الأولى : القابلة للتبادل وهي تنقسم بدورها إلى جزئين : الأول القابل للتبادل السريع وفيه يحدث التبادل دقيقة بدقيقة . والثاني القابل للتبادل البطيء .

الصورة الثانية : هي الصورة الثابتة وهي التي تساهم في عمليات إعادة صياغة العظم والتي تشمل علي معدنته وزيادة تكوينه (كما في حالة النمو) وإخلاقه .

وتقع كل من عمليتي تكوين العظام وإخلاقها تحت تأثير المنظمات الهرمونية لتمثيل الكالسيوم . حيث تمثل كل من التبادل السريع والبطيء الإتزان الكيميائي بين العظم والسوائل خارج الخلايا .

ثالثا : الكليية :

لا تعتبر الكلية مسئولة عن الثبات الذاتي للإلكتروليتات في الجسم وترشيح وإزالة الفضلات النيتروجينية فحسب ، بل أنها تعمل أيضا كغدة صماء للعديد من أقسام الهرمونات والتي تشمل الصور من فيتامين (D) ذات النشاط الهرموني .

ويتم تنظيم مستوي الكالسيوم في الدم وعلي الأخص الصورة المتأينة منه من خلال

التداخل بين تأثير كل من :

- ١) تحريك الكالسيوم من وإلى العظم .
- ٢) إمتصاص الكالسيوم من خلال الأمعاء .
- ٣) إعادة إمتصاص الكالسيوم المرشح من الكريات الكلوية من خلال الأنبيبات الكلوية .

ففي الإنسان مثلاً يتم ترشيح حوال ١١ر٠٠٠ ملليجرام (٢٧٥ ملليمول) كالسيوم من الدم بواسطة الكريات الكلوية . إلا أن حوالي ٥ر : ١ ٪ من تلك الكمية المرشحة هي التي تفقد في البول بينما يعاد إمتصاص الكمية الباقية من خلال الأنبيبات الكلوية مما يعكس القدرة الفائقة لتلك الوحدات البولية علي إعادة إمتصاص الكالسيوم . فيفقد الإنسان يومياً ١٠٠ : ٢٠٠ مللجم من الكالسيوم في البول . بالإضافة إلي ما تقدم يوجد العديد من العوامل الغير هرمونية بالإضافة إلي هرمون الجاردرقية وفيتامين (D) ونواتجه التمثيلية قد تؤثر تعامل الكلية مع معدل إخراج الكالسيوم .

ومع وضع الطبيعة الديناميكية لسائل الكلية في الإعتبار - يمكن إفتراض أنه يمكن زيادة معدل فقد الكالسيوم في البول إما نتيجة إنخفاض معدل إعادة إمتصاصه عن طريق الأنبيبات الكلوية أو عن طريق زيادة معدل ترشيحه من خلال الكريات الكلوية أو كنتيجة للإثنين معاً . ولزيادة معدل ترشيح الكالسيوم من الكريات الكلوية تأثير غير كبير علي معدل فقد الكالسيوم عن طريق البول . إلا أن حدوث هذه الزيادة في حالة إرتفاع معدل أو مستوي كالسيوم الدم يؤدي في العادة إلي خفض ملحوظ في معدل إعادة إمتصاص هذا الكاتيون من خلال الأنبيبات الكلوية .

ومن جهة أخرى فإن تنظيم مستوي الفوسفور في الدم لا يتم بنفس الدقة التي يتم بها تنظيم الكالسيوم . حيث يتم إمتصاص حوالي ٤٠ : ٦٠ ٪ من الفوسفور المتاح في الغذاء من خلال الأمعاء . ويتم ترشيح فوسفور الدم الغير عضوي أيضاً بكفاءة عن طريق الكريات الكلوية . حيث تبلغ الكمية المرشحة يومياً ٦ر٠٠٠ : ١٠ر٠٠٠ ملليجم ويعاد إمتصاص ٨٠ : ٩٠ ٪ من هذه الكمية المرشحة . وبالتالي فيبلغ معدل الفقد اليومي من الفوسفور الغير عضوي في البول ٧٠٠ : ١٥٠٠ ملليجم . وعليه فيفقد كمية أكثر من الفوسفور يومياً في البول بالمقارنة بالكمية المفقودة من الكالسيوم . ويلعب هرمون الجاردرقية

وفيتامين (D) ونواتجه التمثيلية أدوارا هامة في تنظيم كمية الفوسفات التي يتم إخراجها يوميا عن طريق البول وهو ما سنتناوله فيما بعد .

وتصبح الأنبيات الكلوية أكثر قدرة علي إعادة إمتصاص الفوسفات من البول إذا ما قورنت بقدرة الكريات الكلوية علي ترشيحها في البول تحت ظروف تحديد كمية فوسفات الغذاء . مما يؤدي إلي حفظ هذا الأنبيون الهام للجسم . وعلي النقيض في حالة زيادة فوسفات الغذاء . فقد ترتفع - في هذه الحالة - تركيزات الفوسفور في بلازما الدم مما يؤدي إلي زيادة معنوية في كمية المفرز منه في البول .

ميكانيكية تحقيق الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور :

Calcium and Phosphorus Homeostasis:

يتحقق الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور بحدوث نوع من التوافق الشديد بين معدلات إمتصاصهما من الأمعاء الدقيقة وتراكمهما وإعادة إمتصاصهما بواسطة الأنسجة العظمية وإفرازهما عن طريق الكلي .

وتشمل المنظمات الصماء لتمثيل الكالسيوم والفوسفور ثلاثة منظمات منها هرمونين ببتيديين هما هرمون يفرز من الغدة الجاردرقية (PTH) Parathyroid hormone وهرمون آخر يفرز من الغدة الدرقية هو الكالسيونين (CT) Calcitonine أما المنظم الثالث فهو فيتامين (D) ونواتجه التمثيلية . ويعكس التأثيرات المتبادلة والمتكاملة لتلك المنظمات الثلاثة علي الإحتفاظ بدرجة عالية من الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور دورهما الدقيق والهام في العمليات الحيوية في الحيوانات الراقية . ولا يقتصر ضرورة وجود درجة عالية من اثبات الذاتي للكالسيوم والفوسفور علي الدم فحسب بل يوجد هذا الثبات علي نسبتيهما في جميع السوائل البين خلوية أي الموجودة خارج الخلايا . وعليه فنلاحظ أنه كلما زادت دقة درجة الثبات الذاتي لأي عنصر أو مكون أو مادة في الجسم كلما كانت هناك ميكانيكية وعلاقة هرمونية دقيقة لتحقيق وتأكيد حدوث وإستمرار هذه الدرجة من الثبات الذاتي .

ويوجد الكالسيوم في بلازما الدم علي ثلاثة صور

(١) حر أو متأين Free or ionized .

(٢) مركب أو متحد مع أيونات عضوي مثل السرات .

(٣) مرتبط مع البروتينات .

وترتبط نحو ٤٥ ٪ من نسبة الكالسيوم الكلية بالبروتين . حيث يكون غالبية هذا الارتباط بألبومين السيرم . ويتراوح تركيز أيونات الكالسيوم الحرة في الظروف الفسيولوجية العادية ما بين ٩ : ١٠.٥ ملليجيم / ١٠٠ ملليلتر . ويشير إختلال تركيزها عن تلك الحدود إلي إمكانية حدوث خلل في الهرمونات المنظمة للكالسيوم . ويتم إنفراد أيونات الكالسيوم الحرة في بلازما الدم عن طريقين : الأول نتيجة للتأثيرات الهرمونية والثاني نتيجة لحدوث تغير في تركيز بروتينات البلازما . وعلي العموم تشير كل الدلائل علي أن أيونات الكالسيوم هي الصورة المؤثرة من الناحية البيولوجية علي مختلف العمليات الحيوية بالجسم .

وبالنسبة للفوسفور - فلا يلاحظ مثل ذلك التنظيم الدقيق لتركيز مختلف أيونات الفوسفات في البلازما . ويتراوح تركيز أيونات الفوسفات في بلازما الدم تحت الظروف الطبيعية ما بين ٢.٥ : ٤.٣ ملليجيم / ١٠٠ ملليلتر من البلازما وترتبط حوالي ١٠ ٪ من كمية الفوسفات بالبروتين وتظل الكمية الباقية علي صورة فوسفات أحادية أو فوسفات ثنائية حيث تتوقف نسبة كل منها علي درجة pH الدم . وللفوسفات العديد من الوظائف البيولوجية تمتد من دورها كأيونات غير عضوية إلي مشاركتها المتعددة كفوسفات عضوية في تكوين البروتينات الإنزيمية والتركيبية وكذا الأحماض النووية .

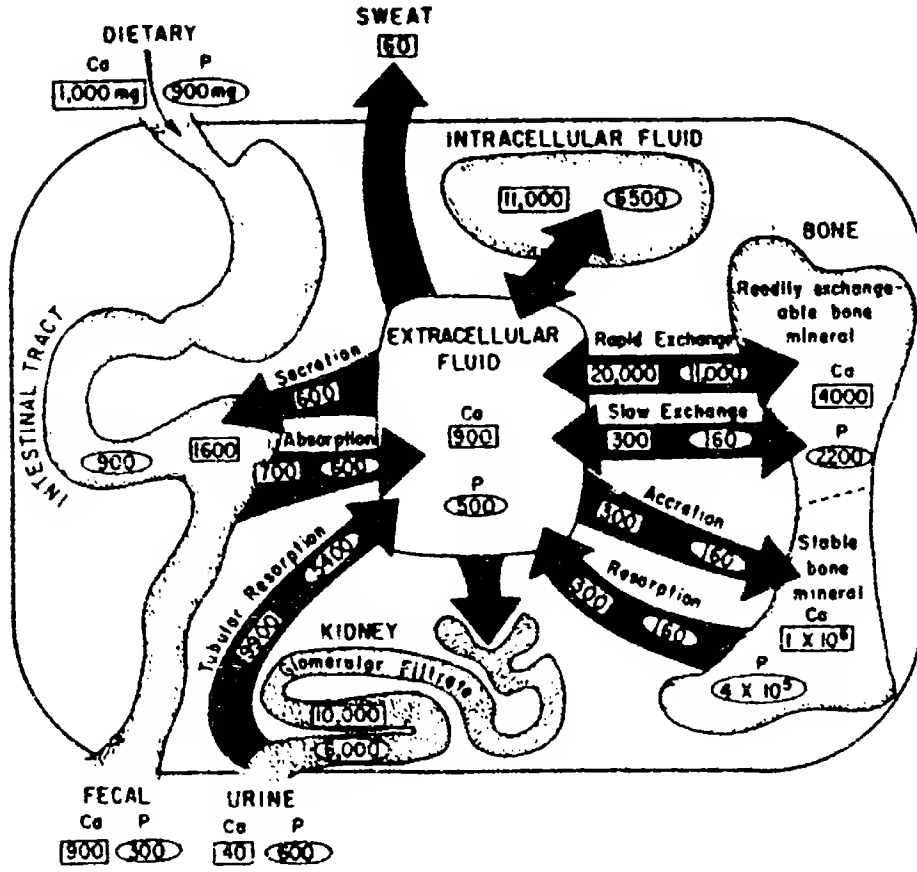
وكما سبق لنا ذكره - فتعتبر الأمعاء والكلي والعظم الأعضاء الأساسية المشاركة في حفظ الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور . ونضيف هنا أن للهرمونات الثلاثة المنظمة للكالسيوم القدرة علي التكامل في تأثيراتها البيولوجية لحفظ درجة الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور . فيلعب فيتامين (D) دور دائم وسائد في زيادة معدل امتصاص

الكالسيوم والفوسفور من الأمعاء . وينظم كمية المنتص منها تبعاً لمدي الإحتياجات الغذائية والفسولوجية للجسم وبواسطة إشارات فسيولوجية معينة . ويحدث توازن دقيق في العظام بين معدلات ترسيب وتحريك الكالسيوم والفوسفور . كما يحدث توازن في الكلبي أيضاً بين معدلات إعادة امتصاصهما أو إفرازهما . ويؤدي هذا التوازن الذي يبدأ فور دخول الكالسيوم والفوسفور المنتص إلي بلازما الدم إلي الوصول إلي درجة الثبات الذاتي المطلوبة لهما . ففي حالات زيادة أو نقص معدلات إمتصاص الكالسيوم والفوسفور من الأمعاء يتجه مسار عملية التوازن إما إلي زيادة تحريكهما من العظم أو زيادة إفرازهما في البول للمحافظة علي مستوي كالسيوم الدم عند الحدود الفسيولوجية العادية ويرتفع مستوي كالسيوم السرم أيضاً عند زيادة أو تنبيه معدل إمتصاصه من الأمعاء أو تنبيه معدل تحريك كالسيوم العظم أو بواسطة تنبيه هرمون الجاردرقية أو زيادة معدل إعادة إمتصاصه من الأنابيب الكلوية .

ويعتبر العظم عضواً أساسياً أو رئيسياً في تمثيل الكالسيوم والفوسفور . ويوجد العديد من العمليات الهرمونية المنظمة والحاكمة لمعدلات واتجاه عمليات التمثيل الغذائي للكالسيوم والفوسفور سنتناولها بالشرح فيما بعد .

ويمتص كل من الكالسيوم والفوسفور داخل الجسم من خلال الإثني عشر والمعوي الصائم (Jejunum) وفي الإنسان . يضاف ٦٠٠ : ٧٠٠ ملليجرام من الكالسيوم ناتجة من الإفراز المعدي علي محتوى الأمعاء من الكالسيوم بالإضافة إلي كالسيوم الغذاء . ويبلغ الكمية من الكالسيوم المعاد إمتصاصها في الدم من مجموع كمية الكالسيوم في الفراغ المعوي والتي تتراوح ما بين ١٦٠٠ : ١٧٠٠ ملليجرام حوالي ٧٠٠ ملليجرام فقط وتخرج الكمية المتبقية ومقدارها ٩٠٠ : ١٠٠٠ ملليجرام مع البراز. ويحدث التوازن في مستوي الكالسيوم في الدم بعد دخوله إلي الدورة الدموية نتيجة للتوازن الحادث بين الكمية الداخلة والخارجة منه في العظام والكمية المرشحة منه في البول والمعاد إمتصاصها بواسطة الأنبيبات الكلوية . بالإضافة

لحدوث التوازن بين السوائل الخلوية الخارجية والداخلية وهو ما يوضحه الشكل التالي :



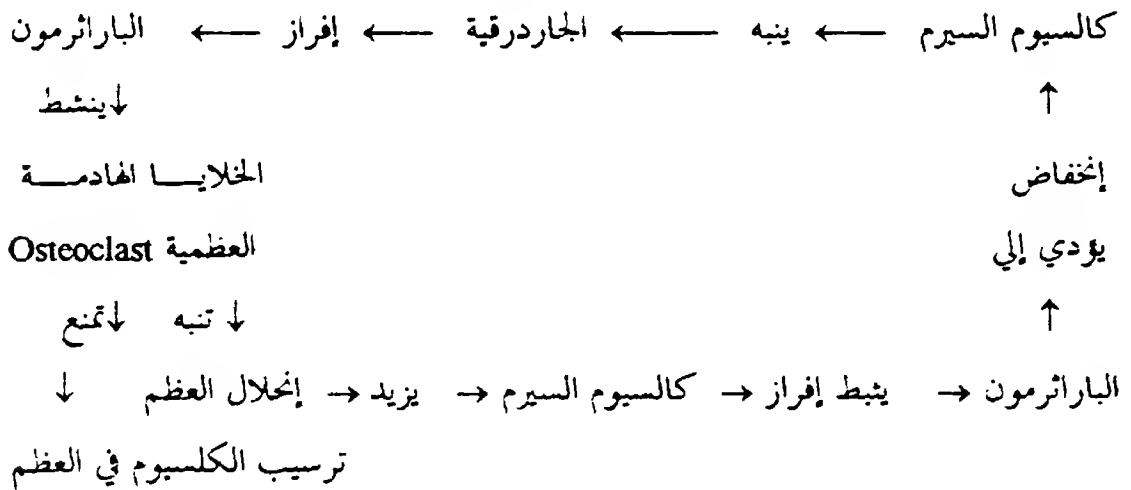
النظريات المقسرة لميكانيكية تحقيق الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور :

لقد كان من المعتقد قبل معرفة الدور الحيوي الذي يلعبه كل من الكالسيوم وفيتامين (D) ونواتجة التمثيلية بالإشتراك مع هرمون الجاردرقية في تنظيم مستويات كل من الكالسيوم والفوسفور في الدم ومختلف سوائل الجسم ثابتا عند الحدود الفسيولوجية لكل جنس من أجناس الحيوانات المختلفة أن هرمون الجاردرقية الأهمية الكبرى في تنظيم أيونات الكالسيوم في سائل الجسم حيث يتركز فعله البيولوجي - حسب هذا الاعتقاد - عن طريقين هما الكلي حيث تنظم إخراج الفوسفات الغير عضوية في البول والعظم حيث يساعد

علي تحريك الكالسيوم من العظام إلى الدم . لذا وضعت نظريات لمحاولة تفسير ميكانيكية الفعل البيولوجي لهرمون الجاردرقية نذكر منها النظريتين الآتيتين :

أولا : النظرية العظمية Osteous Theory :

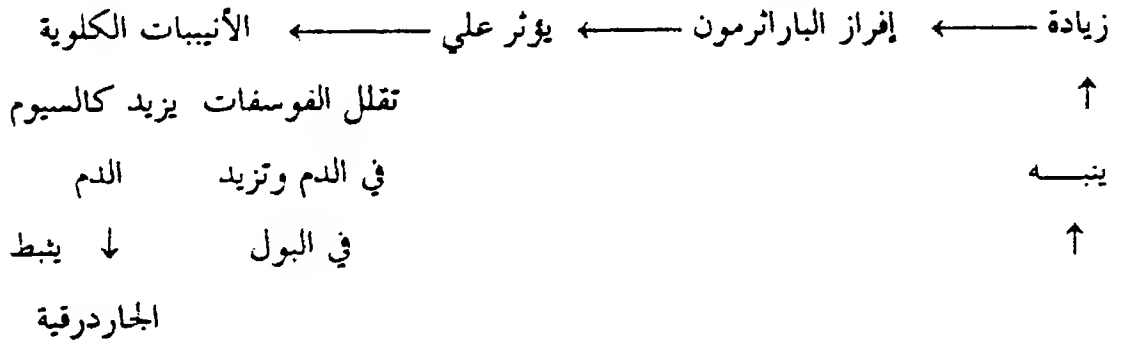
وملخص هذه النظرية أنه عندما ينخفض مستوى كالسيوم سIRM الدم تتنبه الغدة الجاردرقية فيزيد معدل إفرازها لهرمون الباراثرمون الذي يعمل علي زيادة نشاط الخلايا الهادمة العظمية Osteoclast في إنحلال العظم Osteolysis وانتقال الكالسيوم منه إلى سIRM الدم فيرتفع مستواه في السIRM مما يكون له تأثير إغثذائي عكسي علي معدل إفراز الباراثرمون (تنقص الكمية المفرزة منه) فيقل عندئذ نشاط الخلايا الهادمة العظمية مما يسمح بترسيب الكالسيوم الزائد في العظم وينخفض تبعاً لذلك كالسيوم الدم مرة أخرى مما يؤدي إلى تنبيه الجاردرقية لإفراز الباراثرمون ... وهكذا . ويمكن تبسيط ذلك كما يلي :



ثانيا : النظرية الكلوية Renal Theory :

وييني جوهر هذه النظرية علي أساس أن للباراثرمون تأثير علي الأنبيبات الكلوية حيث يقلل من قدرتها علي إمتصاص أو إعادة إمتصاص الفوسفات من البول فيزيد نتيجة لذلك تركيز الفوسفات في البول ويقل تركيزها في الدم مما يستتبعه زيادة تركيز الكالسيوم في

الدم فيؤدي ذلك إلى تثبيط إفراز الباراثرمون فينخفض تركيزه مما يساعد علي زيادة مقدرة الأنبيبات الكلوية علي إعادة إمتصاص الفوسفات من البول ويقل تركيزها في البول ويزيد تركيزها في الدم مما يؤدي إلي قلة تركيز الكالسيوم في الدم فيزداد من حديد معدل إفراز الباراثرمون ... وهكذا . ويمكن تبسيط ذلك فيما يلي :



كالسيوم الدم — يقل — الأنبيبات الكلوية — يؤثر علي — الباراثرمون — يقل إفراز
تزيد الفوسفات في
الدم وتقل في البول

ما تقدم يتضح لنا أن أساس النظرية الأولى مبني علي العلاقة العكسية بين درجة تركيز كالسيوم السرم ودرجة نشاط الغدة الجاردرقية علي إفراز الباراثرمون . ومعتنقوا فكر هذه النظرية لا يعطون للعلاقة بين تركيز الكالسيوم وتركيز الفوسفات أي إعتبار . ولكن إهتمامهم الأساسي منصب علي إستجابة الخلايا الهادمة العظمية لتأثير الباراثرمون وما تستتبعه هذه الإستجابة من تغيير في درجة تركيز كالسيوم السرم .

أما أساس النظرية الثانية فمبني علي العلاقة العكسية بين تركيز كل من الفوسفات والكالسيوم . وهم في ذلك يعطون كل الأهمية إلي تأثير الباراثرمون علي الأنبيبات الكلوية والتي ونتيجة لإستجابتها لفعل الباراثرمون تغير من درجة تركيز الفوسفات إرتفاعا أو إنخفاضاً مما يستتبعه تغير عكسي في درجة تركيز الكالسيوم في الدم .

ومهما اختلفت النظريتان إلا أنهما يتحدان في جوهر واحد وهو وجود علاقة عكسية مباشرة بين تركيز الكالسيوم في الدم وكمية المفرز من الباراثرمون . ولقد أغفلت النظريتان العلاقة العكسية بين معدل إفراز الباراثرمون من الجاردرقية والكالسيتونين من الدرقية كما أغفلتا الدور الحيوي لكل من الكالسيتونين وفيتامين(D) ونواتجه التمثيلية في إحداث الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور في سوائل الجسم المختلفة . وهو ما سنقوم بشرحه بشئ من التفصيل فيما يلي :

الدور الحيوي لكل من هرمون الجاردرقية والكالسيتونين وفيتامين(D) ومشتقاته التمثيلية في إحداث الثبات الذاتي للكالسيوم والفوسفور :

(١) هرمون الجاردرقية :

يعتبر كل من الكلبي والعظم الأعضاء الأساسية المعرضة لفعل هرمون الجاردرقية . ولو أن لهذا الهرمون تأثير علي الأمعاء . إلا أن هذا التأثير يكون غير مباشر حيث يتحقق نتيجة لتأثيره التنشيطي في تنبيه تخليق الكلبي لكـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

وتتلخص التأثيرات البيولوجية لهرمون الجاردرقية في أنه يؤدي إلي زيادة كل من :

(١) تركيز كالسيوم البلازما .

(٢) معدل إفراز الكلبي للفوسفات المحتوية علي الهيدروكسي برولين لتقليل إفراز الكالسيوم .

(٣) معدل التحلل العظمي Osteolysis بواسطة خلايا الـ Osteoclast والـ Osteocytes .

(٤) يزيد معدل تحول الـ $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ إلي الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ في أنسجة الكلبي .

ويستجيب العظم لتأثيرات هرمون الجاردرقية علي مرحلتين حيث يعمل - خلال دقائق

من حقنه - علي تحريك معادن العظام ورفع مستويات الكالسيوم والفوسفور في الدم . وتستعمل

هذه الخاصية في التقدير البيولوجي للهرمون في الحيوانات المستأصل غددها الجاردرقية

ويعمل - علي المستوي البطيء - علي زيادة حجم وعدد الخلايا الهادمة العظمية (Osteoclasts)

فينقلب التوازن بين تلك الخلايا وخلايا البناء العظمي (Osteoblast) ويعاد صياغة معدل إنحلال العظم فيكون معدلات التحلل العظمي أعلي قليلا من معدلات البناء . مما يؤدي إلى توازن هيكلي سلي لكل من الكالسيوم والفوسفور . ويستتبع استمرار معدلات إنحلال العظام زيادة معدل إفراز الإنزيمات الليزوسومية (Lysosomal enzymes) لتحريك المرقد العظمي (bone matrex) مما يؤدي إلى زيادة مستويات الحمض الأميني هيدروكسي برولين (hydroxyproline) في الدم .

وينبه هرمون الجاردرقية إخراج الفوسفات في البول بينما يشجع إعادة إمتصاص الكالسيوم . ويتم ذلك من خلال التأثير علي الأنبيبات الكلوية القريبة (Proximal tubule) في النفرون (الوحدة البولية في الكلي) .

ويعمل الباراثرمون بالإضافة إلى ذلك علي زيادة معدل إخراج البوتاسيوم والصوديوم والبيكربونات والأحماض الأمينية مع خفض إفراز الأمونيا والكالسيوم .

ولا زالت طبيعة تأثيرات هرمون الجاردرقية علي خلايا العظم والكلي غير واضحة الفهم حتي الآن . إلا أن هناك من الدلائل ما يشير إلى أن للهرمون القدرة علي تنبيه إنزيم الأدينيلات سيكلاز (adenylate cyclase) وتكوين الـ (cAMP) . ولم يمكن حتي الآن تحديد طبيعة مستقبلات الهرمون علي جدر خلايا العظام إلا أنه أمكن تمييزها في الكلي . ويمنع إنخفاض تركيز الصوديوم خارج الخلايا من إمكانية تأثير هرمون الجاردرقية علي معدل تشرب الكالسيوم عن طريق كل من خلايا العظام والكلي . وبالتالي فيفترض أيضا أن الهرمون يقرم بتنبيه إفراز الكالسيوم من العظام وإعادة إمتصاصه من خلال الأنبيبات الكلوية عن طريق ميكانيكية التبادل بين الصوديوم والكالسيوم . غير أنه من غير الواضح ما إذا كانت كل التأثيرات البيولوجية لهرمون الجاردرقية علي الأنسجة الكلوية والعظمية تقع تحت التأثير المنظم للـ (cAMP) أو أن هناك سبل مستقلة أخرى لإستخلاص التأثيرات البيولوجية لهذا الهرمون .

٢) الكالسيتونين ————— Calcitonine :

يفرز الكالسيتونين كما سبق أن ذكرنا من خلايا (C cells) الموجودة داخل الحويصلات الغدية للدرقية أو في المسافات بين حويصلية بها . ويعتبر تركيز أيونات الكالسيوم في بلازما الدم والسوائل البين خلوية من أهم العوامل الفسيولوجية التي تؤثر علي مدى إفراز خلايا (C) للكالسيتونين . ويفرز الكالسيتونين باستمرار تحت الظروف الطبيعية من تركيز الكالسيوم في الدم ويزداد معدل إفرازه كإستجابة لارتفاع نسبة الكالسيوم في سIRM الدم . ولأيونات الماغنسيوم تأثير مماثل في هذا الشأن . إلا أن هذا التأثير يلاحظ فقط تحت الظروف التحريية ومصاحبة للمستويات الغير فسيولوجية من الماغنسيوم .

وتخزن خلايا (C) كميات وفيرة من الكالسيتونين في سيتوبلازمها علي صورة حبيبات إفرازية تخرج من تلك الخلايا بسرعة إلي الشعيرات الدموية بين الحويصلية عند إرتفاع نسبة الكالسيوم في الدم حيث تتحول إلي هرمون . فإذا حدث تنبيه نتيجة إرتفاع كالسيوم الدم فإن ذلك يستتبعه زيادة في الحبيبات الإفرازية مع إرتفاع في عملية التخليق الطبيعي للهرمون وزيادة إفرازه . وتتضخم الشبكة الاندوبلازمية (Endoplasmic reticulum) في خلايا (C) بما عليها من ريبوسومات في هذه الحالة . كما تتضخم الخلايا نفسها كإستجابة لإستمرار إرتفاع تركيز الكالسيوم في سIRM الدم . ويتلاشي التأثير التنبيهي لتكوين الكالسيتونين ويزداد تجمع الحبيبات الإفرازية في سيتوبلازم خلايا (C) عند إخفاض كالسيوم السIRM . ويعتبر تخزين كميات كبيرة من المواد المكونة للكالسيتونين في خلايا (C) وسرعة إفراز الهرمون كإستجابة لأي زيادة في كالسيوم سIRM الدم عن الطبيعي إنعكاسا للدور الفسيولوجي للكالسيتونين كهرمون طوارئ يمنع زيادة تركيز الكالسيوم في الدم .

ويزداد إفراز الكالسيتونين كإستجابة لارتفاع نسبة الكالسيوم في العليقة وحتى قبل حدوث أي زيادة في نسبة كالسيوم الدم . وقد يرجع ذلك إما إلي زيادة حساسية

الكالسيونين لأي زيادة ولو طفيفة أو غير محسوسة في كالسيوم الدم أو إلى نوع من الإستجابة أو الفعل العكسي بين الكالسيونين وبعض الهرمونات الهضمية ذات الحساسية الشديدة لنسبة الكالسيوم في العصارات الهضمية . ولقد أثبتت نتائج التجارب العملية أن لكل من الجاسترين (Gastrin) وقرينه المخلوق بتاحاسترين (Pentagastrin) والبنكريوزيمين (Pancreozyzen) والجلوكاجون (Glucagon) تأثير منه علي إفراز الكالسيونين تحت الظروف العملية مما يعطي دلالة قوية علي أن للهرمونات الهضمية تأثير منه لإفراز الكالسيونين في مراحل مبكرة ليتمكن من منع أي إرتفاع في مستوي كالسيوم الدم عند زيادة كالسيوم العليقة . ومما يؤكد علاقة تلك الهرمونات الهضمية بمعدل إفراز الكالسيونين ما لوحظ من تنبيه إفرازه بعد تناول عليقة عالية المستوي من الكالسيوم . كما يرتفع معدل إفراز الكالسيونين في حالات الحمل وإدرار اللبن .

ويؤدي حقن الكالسيونين أو تنبيه إفرازه إلى خفض مستوي كالسيوم السيرم (hypocalcemia) مصحوبا بخفض مستوي الفوسفات (hypophosphatemia) . ويعتبر تأثير كل من هرمون الجاردرقية والكالسيونين متعارضين (Antagonistic) من حيث معدل ترسيب الكالسيوم في العظام ومتعاونين (Synergistic) في خفض إعادة إمتصاص الفوسفات من الأنبيبات الكلوية .

ويرجع تأثير الكالسيونين علي خفض كالسيوم الدم أساسا كنتيجة لخفض معدل خروج الكالسيوم من الهيكل العظمي إلى الدم . وبالتالي إلى تأثيره المثبط والوقتي علي هرمون الجاردرقية ليسمح بترسيب الكالسيوم في الهيكل العظمي ومنع زيادته في الدم . كما يكون خفض مستوي فوسفات الدم كنتيجة للتأثير المباشر للكالسيونين لزيادة معدل إنتقال الفوسفات من بلازما الدم إلى الأنسجة الرخوة والعظام وعدم السماح بإنتقالها من العظام إلى الدم . ولا يرتبط فعل الكالسيونين بفيتامين (D) حيث يتشابه التأثير بين كل من الحيوانات

المغذاه علي علائق خالية من الفيتامين وتلك المغذاه علي علائق غنية به .

ويعزى التأثير المثبط للكالسيتونين علي إنتقال كالسيوم العظام إلي الدم نتيجة لفعل الباراثرمون إلي تأثيره المثبط علي الخلايا الهادمة العظمية أو إخلال العظم (Osteolysis) . ويزيد الكالسيتونين من معدل إفراز الكالسيوم والصوديوم والكلوريد في البول وهو بذلك ذو تأثير عكسي لتأثير الباراثرمون الذي يعمل علي إعادة إمتصاص الكالسيوم وأيونات الإيدروجين . وعموما يقترح وجود ثلاثة وظائف بيولوجية هامة - علي الأقل - للكالسيتونين .

(١) وقاية الحيوانات الصغيرة والحدیثة الولادة من إرتفاع مستوي كالسيوم الدم بعد الأكل .

(٢) إبطال مفعول هرمون الجاردرقية في تحريك كالسيوم وفوسفور العظام .

(٣) تنبيه معدل إخراج الفوسفور والكالسيوم في البول عن طريق الكلي .

هذا ويمكن الوصول إلي إستنتاج هام هو أن، كل من الكالسيتونين والباراثرمون يعملان في توافق تام علي إيجاد نوع من التأثير الإغثنائي العكسي السالب المزدوج Dual negative feed - back centrol mechanism لحفظ تركيز الكالسيوم في السوائل البين خلوية علي درجة عالية من الثبات . ولقد دلت الدراسات علي أن الباراثرمون هو المسئول الرئيسي عن تنظيم كالسيوم الدم بدقة بدقيقة تحت الظروف الطبيعية بينما يعتبر الكالسيتونين هرمون الطوارئ أي الهرمون الذي يعمل بفاعلية عند الإرتفاع الفجائي في كالسيوم الدم .

من كل ما تقدم نري أنه بعد إكتشاف الكالسيتونين ومعرفة تأثيراته البيولوجية المختلفة . أصبحت النظريات السابق الإشارة إليها والمتناولة شرح ميكانيكية تأثير الباراثرمون علي تحقيق الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور محتاجة لشيء من التعديل ليوضع في الإعتبار التأثير العكسي بين الباراثرمون والكالسيتونين إلي جانب التأثير العكسي بين نسبة أو مستوي الكالسيوم في الدم ومعدل إفراز كل من الباراثرمون والكالسيتونين . وكذا العلاقة العكسية بين تركيز كل من الكالسيوم والفوسفور . فلإرتفاع تركيز الكالسيوم في الدم مثلا

تأثيرين عكسيين فهو يثبط إفراز الباراثرمون بينما ينبه إفراز الكالسيتونين ليعمل الأخير علي خفض تركيز الكالسيوم في الدم بالطريقة السابق تناولها . فالعلاقة بين مستوي الكالسيوم في الدم ودرجة إفراز الباراثرمون علاقة عكسية سالبة بينما هي عكسية موجبة بين مستوي كالسيوم الدم ومعدل إفراز الكالسيتونين .

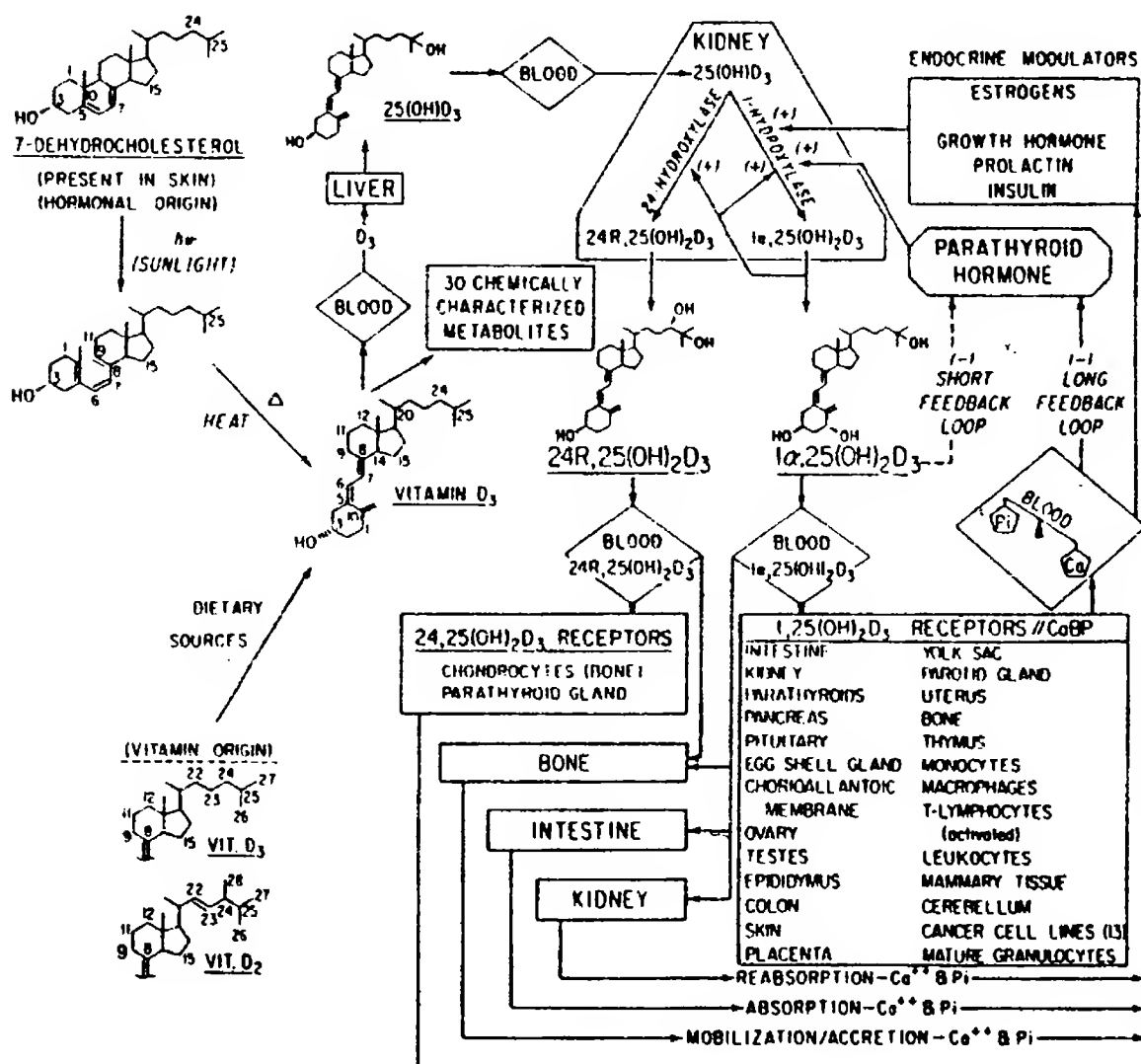
٣ (فيتامين (D) ونواتجه التمثيلية :

يتقارب تأثيرات كل من هرمون الجاردرقية وفيتامين (D) مع وجود بعض الفروق بين تلك التأثيرات . فبينما ينظم الباراثرمون توازن الكالسيوم والفوسفات معا في الجسم فإن تأثير فيتامين (D) يتلخص في تحريك الكالسيوم من الأنسجة الرخوة بالإضافة إلي تحريك الفوسفور المصلي إلي فوسفور غير عضوي . كما يساعد فيتامين (D) علي إمتصاص الكالسيوم من الأمعاء في حالات نقص الباراثرمون خاصة . وعليه فإعطاء الفيتامين في حالات نقص الباراثرمون يحسن من الأعراض المرضية الناتجة . ولقد وجد أن إعطاء الـ Dihydroxycholecalciferol الذي يحضر نتيجة لإختزال فيتامين (D) يعطي نتيجة أحسن من إعطاء الفيتامين (Colecalciferol) في هذه الحالات . وما سوف نسوقه من أمثلة يوضح لنا العلاقة بين الباراثرمون وفيتامين (D) .

١) عند حقن مجموعة من الحيوانات بفيتامين (D) ومجموعة أخرى بالباراثرمون لا تتأثر نسبة الكالسيوم في سIRM دم المجموعة الأولى بينما تزداد أيونات الكالسيوم في سIRM دم حيوانات المجموعة الثانية (المحقونة بالباراثرمون) .

٢) يؤدي حقن مجموعة من الحيوانات المصابة بالكساح بمقادير علاجية من فيتامين (D) إلي زيادة كل من كالسيوم وفوسفور سIRM الدم يستتبعه زيادة ترسيبهما في العظم وشفاء الحيوانات من الكساح . بينما يؤدي حقن مجموعة أخرى من هذه الحيوانات بالباراثرمون إلي زيادة حالتها سوءا حيث يزيد كمية الفاقد من الكالسيوم في البول نتيجة نزعة من العظام .

(٣) يزيد حقن الحيوانات المنزوع غدها الجاردرقية بالباراثرمون نسبة الكالسيوم ويقلل نسبة الفوسفور في سیرم الدم . أما الحقن بفيتامين (D) فيزيد كل من كالسيوم وفوسفور السیرم .
وليس لجزيئ فيتامين (D) في حد ذاته قيمة من الناحية النشاط البيولوجي بل ترجع كل الاستجابات البيولوجية لنواتجه التمثيلية وهي الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ والـ $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.
ويوضح الشكل التالي مجال نظام فيتامين (D) Scope of Vit.D endocrine system



يلاحظ أن (hv) تعني الإشعاع فوق بنفسجي والـ (Pi) تعني الفوسفور الغير عضوي .

وينتج الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ والذي يعتبر هرمون إستيرويدي نتيجة لإشارات فسيولوجية شديدة الدقة ناتجة عن إحتياجات الجسم من الكالسيوم وذلك بأسلوب تنظيمي مزدوج الشكل . فقد يتعطل أو يتأخر النشاط الإنزيمي لإنزيم 1-hydroxylase عند حدوث أي تغيير أيوني في بيئة ميتاكوندريا الكلبي والناشئ عن تراكم أو إفراز الكالسيوم و/ أو الفوسفات الغير عضوي وذلك خلال مجال وقي يقدر بالدقيقة . وقد يظهر لهرمون الجاردرقية القدرة علي تنبيه إنتاج هرمون الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ربما عن طريق تنبيه لعملية التخليق الحيوي لإنزيم الـ 1-hydroxylase وذلك في مجال وقي يقدر بالساعات . ويعتبر الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ هرمون منبه لإنتاج هرمون آخر يعرف بالـ $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. وعليه فيتم إفراز تلك النواتج التمثيلية لفيتامين (D) وسيرها في الدورة الدموية . ويوجد من الدلائل القوية ما يشير إلي وجود مجري إغذائي عكسي قصير Short feedback loop لهذه النواتج التمثيلية لتعديل أو خفض إفراز هرمون الجاردرقية . كما يوجد دلائل أخرى علي أنه قد يكون لكل من الإستروجينات والأندروجينات وهرمون النمو والبرولاكتين والإنسولين تأثير علي معدل الإنتاج الكلوي من هرمون الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. وعليه فقد أصبح واضحا كون الكلي عدة صماء - من المفهوم الكلاسيكي - لها القدرة علي إنتاج كميات مناسبة من كل من الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ و الـ $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ بطريقة فسيولوجية تنظيمية .

ويحتوي بلازما الدم علي نوع خاص من البروتين يسمى البروتين المرتبط بفيتامين (D) والذي يسمى علميا بـ Vitamin D binding protein (DBP) والذي يستخدم لنقل فيتامين (D) وهو يشبه من الناحية الوظيفية الجلوبيولين المرتبط بإسترويد القشرة والمسمى علميا بـ Corticosteroid binding globulin (CBG) الذي يحمل الجلوكوكورتيكويدات Glucocorticoids والجلوبيولين الذي يحمل الهرمونات الإسترويدية والمسمى علميا بـ Steroid hormone binding globulin (SHBP) والتي تنقل الإستروجينات أو الأندروجينات

وال (DBP) حمضي قليلا (pH 5.2) جليكوبروتيني وحيد القطعة (Monomeric glycoprotein) ذو وزن جزيئي ٥٣٠٠٠ يخلق ويفرز بواسطة الكبد كمكون رئيسي في البلازما . ويمثل الـ (DBP) تركيبيا مع الألبومين وألفا فيتو بروتين α feto protein مما يدعو إلى الاعتقاد أن هذه البروتينات الثلاثة تنشأ من عائلة واحدة من حين متضاعف (multigen family) ينحدر من حين سلفي مشترك (Duplication of common ancestral gene) .

ويبدو أن الـ (DBP) عبارة عن بروتين متعدد الوظائف حيث يتميز بالآتي :

(١) قدرته علي حمل فيتامين (D) ونواتجه التمثيلية مثل الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ والـ $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ والـ $24, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

(٢) قدرته علي حمل مونوميرات الأكتين (Monomers of Actin) مما يمنع بلمرتها في الدم.

(٣) يرتبط بالجلوبين المناعي (immunoglobulin) الموجود علي سطح الكرات الليمفاوية من النوع (β lymphocytes) .

ويتشابه طريقة فعل أو تأثير فيتامين (D) ونواتجه التمثيلية أساسا مع ميكانيكية تأثير الهرمونات الإسترويدية . فلقد أوضحت الدلائل البيوكيميائية علي وجود مستقبلات للـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ في ٢٥ نسيج مختلف علي الأقل فليس من المستغرب وجود تلك المستقبلات في الأعضاء المستهدفة الكلاسيكية مثل الأمعاء والكلى والعظام بالإضافة إلى وجودها علي البنكرياس وغدة قشرة البيض والغدة الجاردرقية والغدة النخامية وخلايا النظام الشبكي الإندوثليومي reticuloendothelial system والمخيخ . ويؤكد ذلك تعدد أو تباين تأثيرات نظام فيتامين (D) الهرموني في تحقيق الثبات الذاتي للكالسيوم .

ومستقبل الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ عبارة عن بروتين ذو وزن جزيئي ٦٧٠٠٠ يرتبط به ارتباطا شديدا وبخاصة شديد له . ويجب أن يحتوي المركب المرتبط علي ثلاثة مجموعات هيدروكسيلية علي ذرات الكربون ٢٥ and 3β , 1α بالإضافة إلى وجود سلسلة جانبية من

٨ ذرات كربون علي الحلقة (B) من النوع الـ seco وكل تلك الشروط متوفرة في الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. وقد يتشابه مستقبل الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ مع مستقبل الثيوكسين والذي هو في جوهره عبارة عن بروتين نووي غير هستوني nonhistone nuclear protein . وتشير الدلائل علي وجود مستقبلات بروتينية للـ $24, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ علي الخلايا الغضروفية (chondrocytes) وخلايا الغدة الجاردرقية . ولم يمكن حتي الآن تمييز وظيفة معينة لهذه المستقبلات . إلا أنه يوجد احتمال لمشاركتها في التخليق الطبيعي للـ proteoglycan . ولقد تم عزل وتمييز ثلاثة بروتينات يمكن للكالسيوم من الناحية البيو كيميائية الارتباط بها ويقوم فيتامين (D) بالمساعدة علي إنتاجها . وتكون كل هذه البروتينات كنتيجة لإرتباط الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ بمستقبله . وهذه البروتينات هي :

أولا : البروتينات المحكمة الارتباط بالكالسيوم Tight Calcium Binding Proteins : وتشمل

(١) الكاليندينات (CaBP) Calbindins .

(٢) بروتينات العضلات وتشمل الـ TroponinC , Parvalbumin and Calmodulin

ثانيا : البروتين خارج الخلية ويوجد مرتبطا بالعظام ويسمى بالـ Osteocalcin أو الـ (BGP)

إختصارا لـ Bone gla protein والذي يحتوي علي العديد من الحمض جاما كربوكسي جلوتاميك .

والكاليندينات (CaBP) Calbindins عبارة عن بروتينات ذائبة توجد داخل خلايا الأمعاء والكلبي بصفة مكثفة حيث تكون ١ : ٣ ٪ من البروتينات الخلوية الذائبة . ولا يوجد أي دلائل علي إشترك الـ (CaBP) Calbindins في أي من خطوات إنتقال أيونات الكالسيوم عبر الخلية . إلا أن تركيز الكالسيوم الحر داخل كل خلايا الجسم يظل 10^{-10} مول . وعليه فيمكن أن تعمل الـ (CaBP) Calbindins كمنظم للكالسيوم داخل خلايا الكلبي والأمعاء النشطة في نقل أيونات الكالسيوم لمنع التأثير المضاد للتركيز العالي لأيونات الكالسيوم الحرة .

١٧ أنه أمكن - من ناحية أخرى - إيجاد الـ Calbindins (CaBP) في العديد من الخلايا غير المرتبطة بأي إستجابة لفيتامين (D) أو نواتجه التمثيلية مثل خلايا البنكرياس (والتي تفرز الإنسولين وخلايا المشيمة (البلاستا) وغدة قشرة البيض (الرحم) في الدجاج وخلايا (Purkinje) في المخيخ . ويقودنا ذلك إلى الاعتقاد إلى أنه يمكن للبحوث المستقبلية التعرف علي أو تحديد تأثيرات الـ Calbindins (CaBP) في تلك الخلايا .

وتشمل التأثيرات البيولوجية الأساسية لفيتامين (D) ونواتجه التمثيلية علي :

(١) في الأمعاء : تنبيه إمتصاص كالسيوم وفوسفور الغذاء .

(٢) في الهيكل العظمي : تشجيع تشرب العظم للكالسيوم Calcium resorption .

(٣) في الكلبي : يخفض إفراز الكالسيوم والفوسفات بإعادة إمتصاصهما من الانبيبات الكلوية وتشابه طبيعة تأثيرات كل من الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ والهرمونات الإستيرويدية علي

الخلايا المخاطية في الأمعاء (الخلايا المستهدفة) في تنبيه إمتصاص الكالسيوم والفوسفور . ويعتقد أن وجود مستقبل إستيرويدي معقد Steroid - receptor complex داخل الخلية فإن الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ يعمل علي تنشيط تخليق الحمض النووي (mRNA) لتكوين الـ Calbindins (CaBP) فتربط الكمية المتكونة من الـ Calbindins (CaBP) بالكمية من الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ داخل الطبقة المخاطية للأمعاء لتنظيم عملية إمتصاص الكالسيوم في الأمعاء وتشمل عملية إنتقال الكالسيوم في الأمعاء علي ثلاثة خطوات علي الأقل وهي :

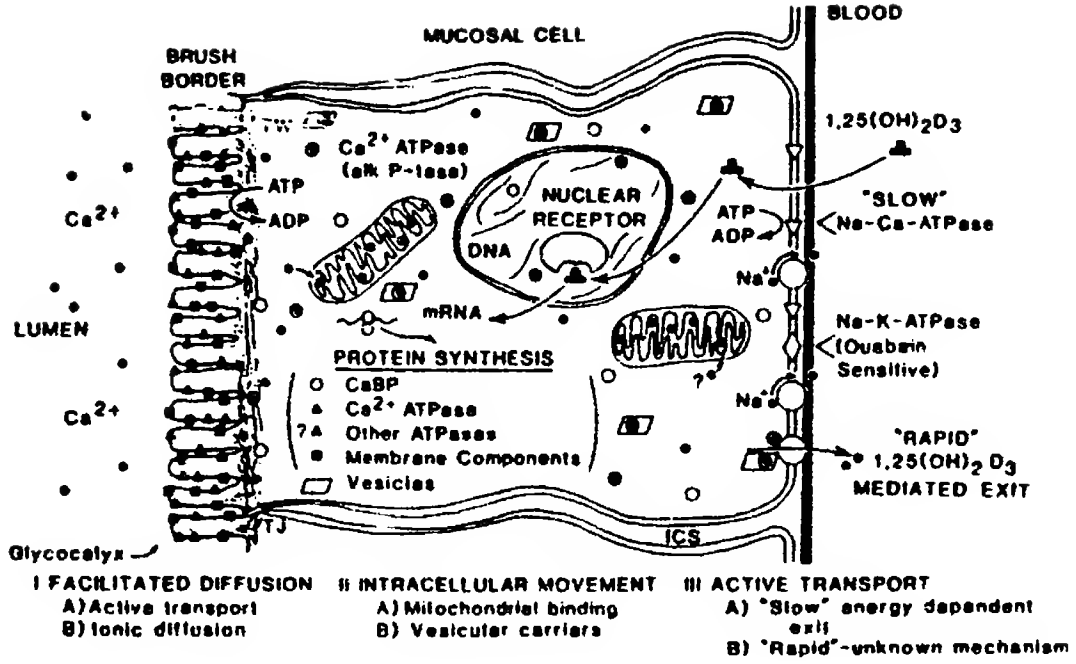
(١) دخول أيونات الكالسيوم عبر حافة الخلايا المخاطية للأمعاء ذات الغشاء مثل الفرشاة

(٢) إنتقال أيونات الكالسيوم عبر الخلية .

(٣) خروج أيونات الكالسيوم خارج الخلية عبر الغشاء القاعدي .

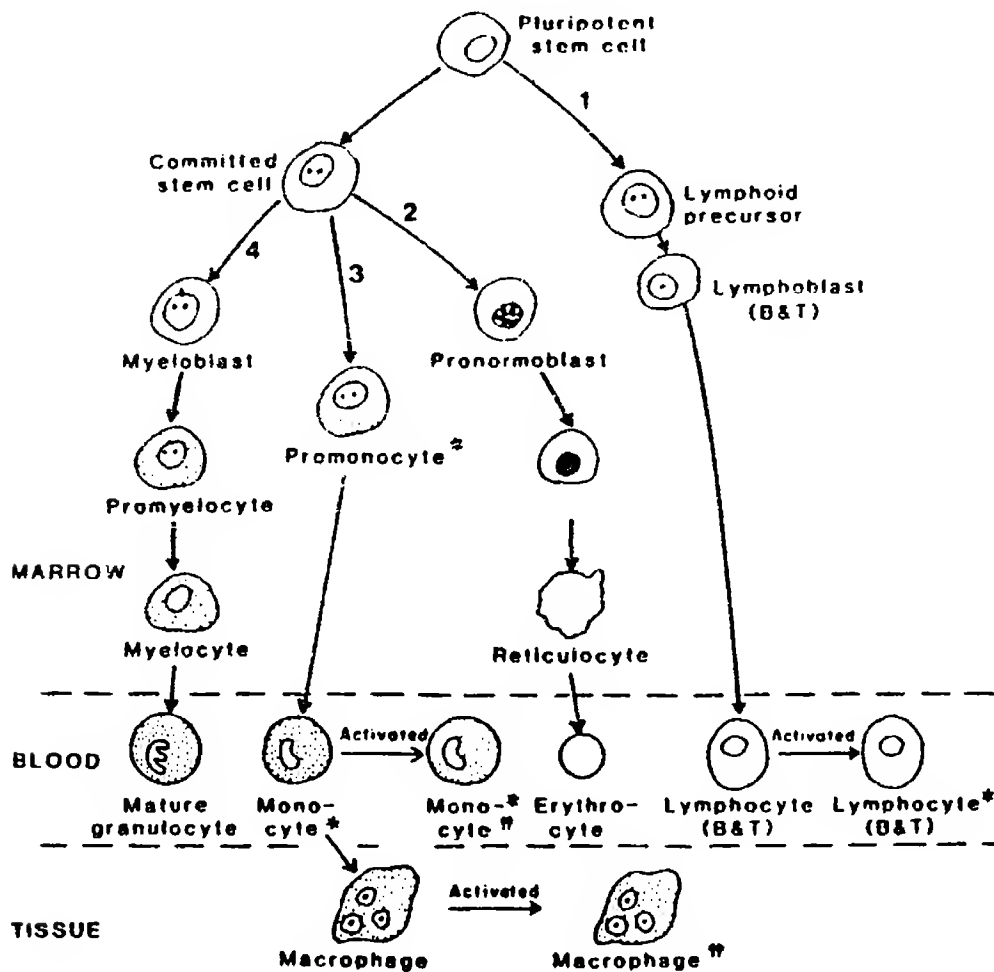
والشكل التالي يبين تأثير الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ علي عمليات إنتقال أيونات الكالسيوم

عبر الخلايا المخاطية للأمعاء .



ويزيد فيتامين (D) والـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ نفاذية الغشاء الخلوي للخلايا المخاطية للأمعاء الموجودة علي شكل فرشاه ويشمل هذه العملية حث إنزيم الـ (ATPase) المرتبط بغشاء الخلية . وعلي ما يبدو تدخل أيونات الكالسيوم بطريق الانتقال السلي عبر بوابات إختيارية . ولم يعرف - حتي الآن - أي تفاصيل عن طريقة تحرك أيونات الكالسيوم عبر تلك البوابات داخل الخلية . إلا أنه قد يكون من الممكن مشاركة الـ Calbindins (CaBP) في هذه العملية يلي ذلك إنتقال أيونات الكالسيوم والصوديوم خارج الخلية عن طريق الانتقال النشط أو الفعال . وبالإضافة إلي دور الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ في تنظيم تخليق البروتينات الحاملة للكالسيوم فإن لهذا الإسترويد دور في تطوير وتكوين خلايا الدم وهوما يوضحه الشكل التالي الذي يبين تتابع عمليات تميز الخلايا الجذعية *stem cell differentiation* إلي أربعة أنواع من الخلايا هي:

- ١ الكريات الليمفاوية (Lymphocytes) من النوع (B) and (T) .
 - ٢ الكريات الدموية الحمراء (Erythrocytes) .
 - ٣ الكريات الدموية البيضاء وحيدة الخلية (Monocytes) والخلايا المنتهمة الكبيرة (Macrophages) .
 - ٤ الكريات الحبية (granulocyte) .
- وتشير العلامة (*) الخلايا المحتوية علي مستقبلات لـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ والعلامة (#) للخلايا التي يمكنها إنتاج كميات قليلة من الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.



من الشكل السابق يتضح لنا إحتواء طلائع الخلايا وحيدة النواة (Promonocytes) والخلايا وحيدة الخلية (Monocytes) والخلايا الليمفاوية (Lymphocytes B and T) علي مستقبلات للـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ وينحصر الدور الأساسي للـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ في تشجيع تميز الخلايا الدموية بدءا بالخلايا الجزعية وحتى تكوين الخلايا الملتهممة الكبيرة :

Stem cell — Promonocytes — monocytes — Macrophagocytes

ويعتقد أن خلايا الـ Macrophagocytes عبارة عن طلائع الخلايا الهادمة العظمية (Osteoclasts) . ويعمل مركب (حاملا إنترفيرون) (interferon - γ) الذي تنتجه الخلايا الليمفاوية من النوع (T) المنشطة علي تكوين الخلايا الملتهممة في نخاع العظام bone-marrow monophages لكميات قليلة من الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ حيث يؤثر علي الخلايا الجانبية لتشجيع التميز الخلوي تجاه تكوين خلايا الـ Macrophages والخلايا الهادمة العظمية Osteoclasts ويزيد بالتالي القدرة علي التحلل العظمي

التأثيرات المكملة لهرمون الجاردرقية والكالسيتونين ونواتج فيتامين (D) التمثيلية :

Integrated actions of parathyroid, calcitonin and Vit.D metabolites

يمثل بقاء حالة الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور نوع من التكامل بين معدلات إمتصاصهما بالأعواء - ترسيبهما في العظام - إعادة إمتصاصهما من البول في الكلبي . فيلعب الإستيرويد $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (وهو من نواتج فيتامين D التمثيلية) الدور الرئيسي والأساسي في زيادة معدل إمتصاص كل من الكالسيوم والفوسفور في الأمعاء . ويتوقف هذا المعدل زيادة أو نقصا علي إحتياجات الحيوان من هذين العنصرين نتيجة لصدور إشارات فسيولوجية معينة تختلف طبيعتها باختلاف مستويات كالسيوم الدم وربما مستوي الفوسفور أيضا . وفور دخول الكالسيوم والفوسفات إلي الدم يحدث نوع من التوازن الدقيق بين تحريك الكالسيوم إلي العظام (حيث يترسب فيه) وبين إفرازه أو إعادة إمتصاصه خلال

الأنبيات الكلوية في الوحدات البولية (النفرونات) في الكلبي . ففي حالات إنخفاض أو زيادة معدل إمتصاص كالسيوم وفوسفور الغذاء نتيجة التوازن الحادث إما إلى ناحية زيادة تحريك الكالسيوم من العظام أو زيادة معدل إفرازه في البول علي الترتيب وذلك لمواجهة إحتياجات الجسم إلى مستوي ثابت من الكالسيوم في سريم الدم . وعليه فيمكن أن يرتفع الكالسيوم السريم عن طريق هرمون الجاردرقية بتشجيع تحريكه من العظام أو إعادة إمتصاصه إلى الدم مرة أخرى بواسطة الأنبيات الكلوية نتيجة لتأثير الـ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ في الكلبي . ويتلازم مع كل ذلك تنبيه هرمون الجاردرقية لزيادة إفراز الفوسفات . لأنه عندما يزيد تركيز كالسيوم السريم ينخفض عادة مستوي الفوسفور . فيمنع ذلك ترسيب فوسفات الكالسيوم الغير مرغوب فيها في الأنسجة الرخوة والذي قد يحدث بطريقة منطقية عند إرتفاع ناتج ذوبان الكالسيوم \times الفوسفات .

ويظهر أهمية دور الكالسيونين عند فرط زيادة مستوي الكالسيوم في سريم الدم . فيمنع الكالسيونين العديد من تأثيرات هرمون الجاردرقية علي الجهاز الهيكلي (العظام) فيمنع بذلك إستمرار زيادة تركيز الكالسيوم في سريم الدم . وقد يتم تنبيه إفراز الكالسيونين خلال فترات إمتصاص الأمعاء للكالسيوم لمنع فرط زيادة الكالسيوم في الدم علي الفترات القصيرة في هذه الحالة . ويزيد معدل إفراز الكالسيوم بواسطة الكلبي متلازما مع زيادة إفراز الكالسيونين للمشاركة في خفض مستوي كالسيوم الدم ولمنع تكلس الأنسجة الرخوة .

ويعتبر العظام العضو الرئيسي الأساسي المسئول مباشرة عن تثيل الكالسيوم والفوسفور حيث يعمل كمصدر أو كمخزن لهذين الأيونين . وبذا يعمل العظم علي تنظيم مستوياتهما في الدم وبالتالي يشارك بطريقة أساسية في أحداث عملية الثبات الثاني من الكالسيوم علي المدى القصير والطويل . ويتم تنظيم الإفراز النسبي لتكوين أو إتحلال العظم بواسطة العديد من المنظمات الهرمونية خلال أوقات نمو الهيكل العظمي وإدارة اللبن ووضع

البيض . لذا فإنه من غير المستغرب أن تعكس العظام أي خلل في تحقيق الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم أو الفوسفور .

تأثير زيادة معدل إفراز هرمون الجاردرقية :

يؤدي زيادة إفراز الغدة الجاردرقية لهرمونها إلى ظهور أعراض عكس تلك الناتجة عن نقص أو إستئصال الغدة . فيزيد نسبة الكالسيوم في الدم مع إنخفاض المحتوى الفوسفوري له . بينما يزيد الكالسيوم والفوسفور في البول . ويستتبع ذلك كله نقص درجة حساسية كل من الجهازين العصبي والعظمي مع بطء نبضات القلب .

تأثير إستئصال الغدة الجاردرقية :

يؤدي إستئصال الغدة الجاردرقية إلى نقص نسبة الكالسيوم في الدم (hypocalcemia) مع زيادة الفوسفات (hyperphosphatemia) . أما في البول فيقل إخراج كل من الكالسيوم والفوسفور (hypocalcuria and hypophosphaturia) . ويسبب نقص كالسيوم الدم زيادة كبيرة في حساسية الجهازين العصبي والعظمي . ويؤدي ذلك إلى حدوث تشنجات عضلية تبدأ بعضلات الوجه والرأس ثم العضلات الأخرى بالجسم . كما يحدث إختلال في عضلات الصدر المستولة عن التنفس ينتهي بالموت أو النفوق . وتشتد هذه الأعراض في الحيوانات الصغيرة عن الكبيرة . كما تختفي هذه الأعراض بالحقن بأي محلول من أملاح الكالسيوم . إلا أنها تظهر مرة أخرى بعد وقت قصير من الحقن نتيجة لإعادة إنخفاض نسبة كالسيوم الدم .

البنكرياس

Pancrease

تعتبر قدرة الفقاريات العليا علي حفظ مستوى جلوكوز الدم ثابتا نسبيا من سماتها الرئيسية . فالجلوكوز ضروري للحيوانات الراقية إذ يعتبر المصدر الرئيسي بل الأساسي من مصادر الطاقة في جميع خلايا أجسامها . إلا أن لبعض الخلايا القدرة علي الاستفادة من نواتج التمثيل الغذائي الأخرى - مثل الأحماض الدهنية والأحماض الأمينية - لإنتاج الطاقة . وعموما فيعتمد بقاء وظائف المخ وخلاياه العصبية - إلي حد كبير - علي استمرار الإمداد بالجلوكوز كمصدر من مصادر إمداده بالطاقة .

ويعتبر الجهاز الهرموني بالجسم (البنكرياس) المسئول الرئيسي للبقاء علي درجة تركيز جلوكوز الدم ثابتة لاستمرار الإمداد المستمر والمناسب لجميع خلايا الجسم عن طريق تبادل مركبات الطاقة بين خلايا الجسم ومخازنه . ويمثل الإنسولين والجلوكاجون الهرمونات الأساسية التي يفرزها البنكرياس بالإضافة إلي هرمون السوماتوستاتين Somatostatin الذي يفرزه البنكرياس والقناة المعوية والهيپوثالاماس . وعليه فالبنكرياس من أهم الأعضاء الحيوية في الجسم الذي يقوم بالمحافظة علي ثبات تركيز الجلوكوز ونواتج التمثيل الغذائي الأخرى المنتجة للطاقة .

ويؤثر الإنسولين تأثيرا كبيرا علي كل الأعضاء والأنسجة بالجسم سواء بطريق مباشر أو بطريق غير مباشر . وتنحصر التأثيرات الرئيسية للإنسولين في أنه بنبه التفاعلات البنائية (Anabolic reactions) للكربوهيدرات والبروتينات والدهون والتي تؤدي في النهاية إلي خفض مستوى جلوكوز الدم . أما الجلوكاجون فينبه تفاعلات الهدم (Catabolic reactions) والتي تؤدي إلي زيادة مستوى جلوكوز الدم . وعليه فيعمل البنكرياس بصفة مستمرة علي ضبط المفرز من الإنسولين والجلوكاجون تبعاً لمدي الحاجة لأي من التفاعلات البنائية أو الهادمة للتغلب علي أي تغيير قد يحدث في مستوى جلوكوز الدم زيادة أو نقصا .

المنشأ الجنيني :

ينشأ بنكرياس الثدييات والطيور جنينياً من جيبى الإثني عشر المعروفة علمياً بإسم *Two diverticula of the duodenum* . وتنشأ خلايا الإفراز الداخلي *Endocrine cells* للبنكرياس من قنوات البنكرياس التي تنشأ عادة من أصل إندودرمي *Endodermal origin* . ويبدأ التخليق الحيوي للإنسولين عند اليوم السادس عشر من حياة جنين الفأر .

التركيب التشريحي والخلوي للبنكرياس :

يتركب البنكرياس من من الناحية الهيستولوجية من مجموعة من الغدد الأنبوبية الحويصلية *Tubulo - alveolar glands* ذات قنوات تتجمع معا لتكون قناة أو أكثر مشتركة تفتح في الإثني عشر . وللبنكرياس وظيفة إفرازية هرمونية تجعله يقع في عداد الغدد الصماء . ويحيط بالبنكرياس من الخارج نسيج ضام رقيق يمتد إلى الداخل ليقسمه إلى فصيصات . غير أن هذا التقسيم يكون عادة غير كامل . ويشبه التركيب العام للبنكرياس تركيب الغدد اللعابية مع وجود وجهين للإختلاف أولها هو أن أن الغدد الأنبوبية المفترزة في البنكرياس تكون أكثر إستطالة منها في الغدد اللعابية كما تكون الغدد الحويصلية أكثر إستدارة . ويظهر عادة - في القطاع العرضي - أعداد قليلة من القطاعات في القنوات الغدية . أما وجه الإختلاف الثاني فهو وجود مجاميع متفرقة من الخلايا الطلائية الغدية عديمة القنوات تعرف بجزر لانجرهانز (*Islands of Langerhans*) توجد منغمسة في تراكيب البنكرياس الأخرى والتي تعتبر خلايا صماء ذات إفراز داخلي .

ويحيط بكل فصيص من فصيصات البنكرياس السابق الإشارة إليها طبقة تعرف بالطبقة الطلائية السيلومية (*Coelomic epithelium*) تتكون من نسيج طلائي حرشفي أو مكعبي بسيط . يليها نسيج ضام يوحد بين الجيوب أو الحويصلات البنكرياسية والمعروفة بإسم (*Pancreatic acini or olveoli*) والذي يكون سدي البنكرياس (*Pancreatic stroma*) .

ويوجد بسدي البنكرياس التراكيب التالية :

(١) الجيوب أو الحويصلات البنكرياسية Pancreatic acini or olveoli : وهي الأجزاء المفرزة من الغدة والتي تتركب من حدار من خلايا عمادية أو هرمية الشكل مميزة إلى منطقتين (أ) منطقة قاعدية تحتوي علي حبيبات كثيرة تقبل الصبغ بالصبغات القاعدية

تعرف باسم Basophilic coarse granules .

ب (منطقة حوفية Luminal zone تحتوي علي حبيبات كثيرة دقيقة تقبل الصبغ

بالصبغات الحامضية Acidophilic .

أما فراغ الحويصلة البنكرياسية فهو ضيق قد يحتوي علي خلية حبيبية مركزية واحدة (Centro acinar cells) أو أكثر لكل منها نواة .

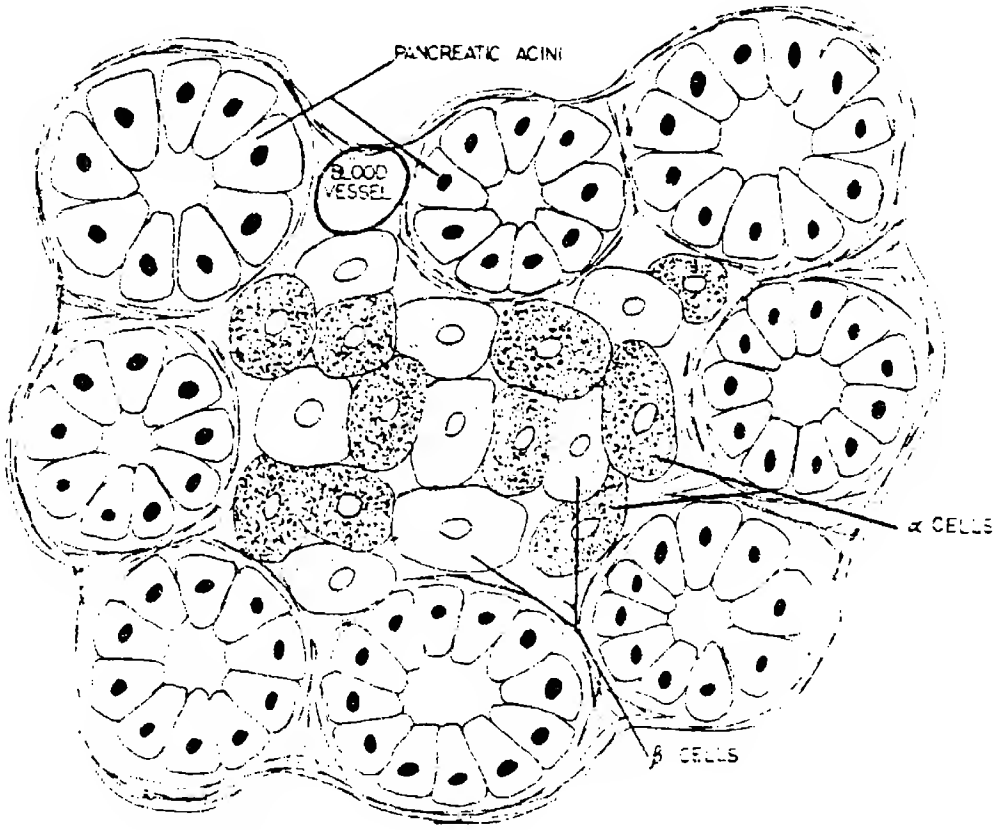
(٢) أوردة وشرايين كبيرة سهلة التمييز وشعيرات دموية كثيرة تقع في النسيج الضام .

(٣) مجاري أو قنوات بنكرياسية كثيرة يتركب حدرها من طبقة من نسيج طلاحي مكعي يحيط بها نسيج ضام .

(٤) مجموعة من الخلايا المميزه تقع بين الجيوب البنكرياسية تسمى بجزر لانجرهانس (Islands of Langerhans) يكثر بها الشعيرات الدموية .

وتعتبر جزر لانجرهانس تراكيب البنكرياس ذات الوظيفة الهرمونية لما لها - من حيث طبيعة إفرازاتها وتأثيرات تلك الإفرازات البيولوجية - نفس الدور الذي تؤديه الغدد الصماء الأخرى . وهي عبارة عن مجموعة من الخلايا المميزة عن الجزء الحويصلي أو الجيبي من البنكرياس وذلك عن طريق غشاء شبكي رقيق غني بالإمداد الدموي . وتمثل إفرازات خلايا هذه الجزر نحو ١ ٪ من الوزن الكلي للبنكرياس . ويبلغ عدد جزر لانجرهانس حوالي ٨٩٠.٠٠٠ في بنكرياس الإنسان وحوالي ١٣.٥٠٠ في بنكرياس الفأر . وتختلف قطر تلك الجزر حيث يتراوح أقطارها ما بين ٥٠ : ٤٠٠ ميكرون .

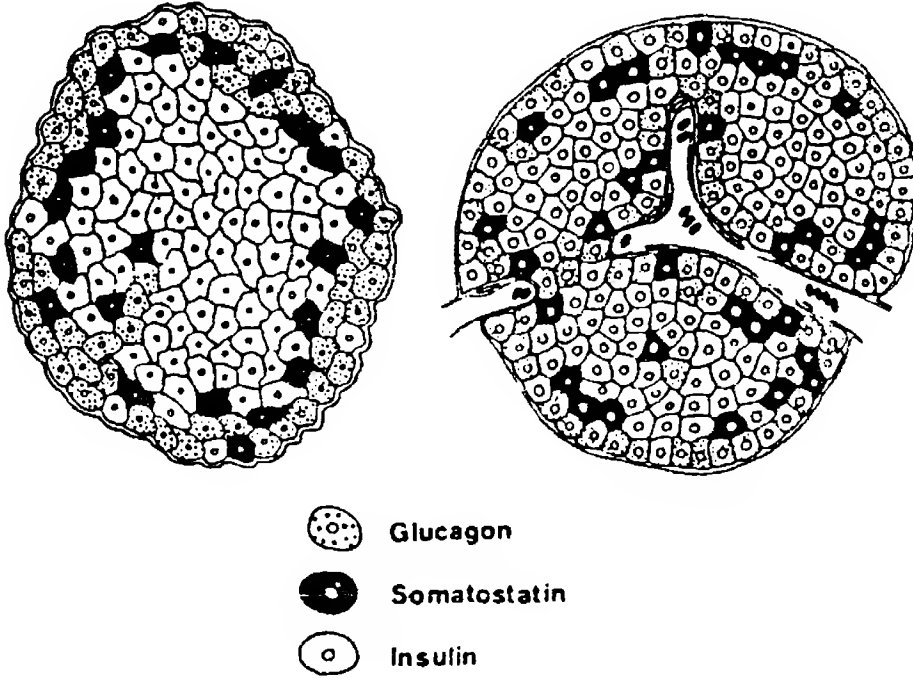
ويبين الشكل التخطيطي التالي قطاع عرضي في البنكرياس يظهر فيه الجيوب البنكرياسية (Pancreatic acini) محيطة إحاطة تامة ومن جميع الجهات بمجموعة من الخلايا ذات الأشكال المختلفة حيث تبدو تلك المجموعة من الخلايا وكأنها جزيرة وسط الجيوب البنكرياسية المحيطة بها ومن هنا جاءت تسميتها بجزر لانجرهانز نسبة إلى إسم مكتشفها .



وتتركب الجزر البنكرياسية (جزر لانجرهانز) من ثلاثة أنواع من الخلايا هي :

- (١) خلايا ألفا (α - Cells) التي تفرز الجلوكاجون (Glucagon) ١٥ : ١٨ %
 - (٢) خلايا بيتا (β - Cells) التي تفرز الإنسولين (Insulin) ٧٥ : ٨٠ %
 - (٣) خلايا جاما (δ - Cells) التي تفرز السوماتوستاتين (Somatostatin) ٢ : ٥ %
- وتحتوي خلايا ألفا علي حبيبات تصبغ باللون الأحمر عند إستعمال صبغة مولاري

(Miliary aniline blue). وتحتوي خلايا بيتا علي حبيبات تصبغ بنفس الصبغة باللون القرمزي المزرق. ويمكن تمييز خلايا بيتا عن بقية خلايا الجزر البنكرياسية الأخرى عن طريق الصبغ بصبغة الألد هيدثيونين (Aldehyde thionin) أو الألد هيدفيوكسين (Aldehyde fuchsin) اللتان تعاملان مع مجموعة السلفوهيدريل (Sulfhydryl group) في الإنسولين . وتوجد كل من خلايا ألفا وبيتا متجاورتين يفصلهما عن بعضهما مسافات شعرية ينتقل عن طريقها الجلوكاجون الذي يؤثر علي خلايا بيتا فيدفعها إلي إفراز الإنسولين . ويبين الشكل التالي العلاقة التركيبية بين خلايا جزر لانجرهانز الثلاثة :



ولقد ساد الاعتقاد لدي بعض العلماء علي إمكانية أن تكون خلايا ألفا وبيتا وربما جاما معا وحدة إفرازية خلوية تقوم بإفراز كميات مناسبة من كل من الإنسولين والجلوكاجون تكون ضرورية لتنظيم مستوى جلوكوز الدم من دقيقة إلي أخرى . كما ينظم معدل التمثيل الغذائي

للسكر سواء ناحية البناء (anabolism) أو الهدم (catabolism) تبعا للإحتياجات الفسيولوجية للجسم. وقد يعزى التكامل الإفرازي بين كل من الإنسولين والجلوكاجون من الناحية الوظيفية إلى الارتباط الوثيق بين كل من خلايا ألفا وبيتا في الجزر البنكرياسية من الناحية التشريحية . فقد لوحظ زيادة كل من الإتصال الفجوي (gap junction) والإتصال الوثيق (tight junction) بين خلايا الفا وبيتا . ويعتقد أن الإتصال الوثيق يقوم بطريقة ديناميكية بإصطياد (trap) الإنسولين المفرز خارج الخلايا من الحبيبات الإفرازية وبالتالي يقوم بطريقة فعالة بتقسيم المسافة بين خلوية الموجودة بين خلايا الجزر البنكرياسية مكونة ممرات قنوية إلى الوسادة الشعرية البنكرياسية (capillary bed) أما الإتصالات الفجوية فيمكن أن تعمل أيضا كطرق للإتصال بين خلوي للخلايا المتجاورة وتسمح الإتصالات الفجوية في بعض الأجهزة الأخرى بتبادل المواد ذات الأوزان الجزيئية الأقل من ٥٠٠ .

أما دور خلايا جاما المفرزة لهرمون السوماتوستاتين (Somatostatin) الذي يمكنه تثبيط إفراز كل من الإنسولين والجلوكاجون فغير معروف علي وجه الدقة . وربما يعمل السوماتوستاتين في تأثيراته كمادة ذات إفراز جانبي (Paracrine)

ويوجد في جزر لانجرهانز نوع آخر من الخلايا تحتوي علي حبيبات أقل كثافة تعرف

بـ (C cells) وهي مجهولة الوظيفة حتي الآن . ويلخص الجدول التالي هرمونات البنكرياس

الهرمون	الخلية المفرزة له	عدد الأحماض الأمينية	الوزن الجزيئي
الإنسولين	بيتا أو (B)	٥١	٥٧٠٠ : ٦١٠٠
الجلوكاجون	ألفا أو (A)	٢٩	٣٤٥٠
السوماتوستاتين	جاما أو (D)	١٤	—
عديد الببتيد (PP)	(F)	٣٦	—

ويفرز البنكرياس في كثير من أجناس الحيوانات مادة تعرف بعديد الببتيد البنكرياسي (PP) (Pancreatic Polypeptide) ذو الفاعلية - في الطيور - في تنبيه إفرازات كل من حمض الإيدروكلوريك وإنزيم الببسين من المعدة . ولقد أثبتت الدراسات وجود الـ (PP) في جميع خلايا البنكرياس ذات الإفراز الخارجي (Exocrine) في الدجاج . ولقد دلت الدراسات علي وجوده في الخلايا الواقعة في طرف الجزر البنكرياسية . كما أمكن التعرف علي أعداد قليلة من الخلايا المفرزة للجاسترين في هذا الجزء من الجزر البنكرياسية .

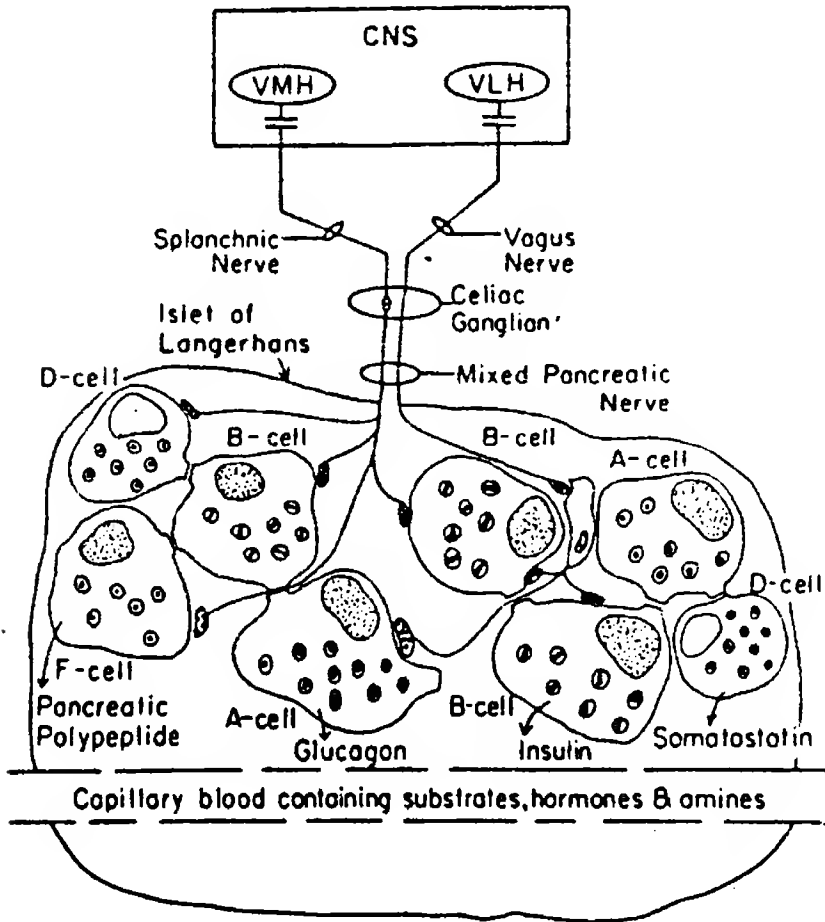
الإمداد الدموي :

يتم الإمداد الدموي الشرياني للبنكرياس عن طريق الشرايين الطحالي (Spendic) والكبدية (Hepatic) والمساريقي (Mesentric) وينقل الدم الوريدي في الأوردة الطحالي والمساريقي . وتحتوي كل جزيرة من جزر البنكرياس علي شبكة معقدة من الشعيرات الدموية ولقد دلت نتائج الدراسات المورفولوجية للجزر البنكرياسية علي ترتيب الخلايا الإفرازية في خيوط أو في شرائط قصيرة من الخلايا ذات إتصال وثيق بشبكة من الشعيرات الدموية مما يسمح بسهولة وسرعة نقل الإفرازات الخلوية لتلك الخلايا إلي الدم في الدورة الدموية الجهازية . وتنقل إفرازات البنكرياس الهرمونية عن طريق الدم الوريدي البائي حيث تنتقل إلي الكبد الذي يحتوي علي تركيزات عالية من هذه الهرمونات التي تؤثر عليه أولا قبل أن تنتقل إلي الدورة الدموية الجهازية . وتحتوي الأوعية الدموية علي خلايا طلائية مبطنة مثقبة لتسمح بسرعة دخول الهرمونات الببتيدية للبنكرياس . غير أنه يجب أن تعبر النواتج الهرمونية لخلايا الجزر البنكرياسية - والتي يتم إفرازها - في السائل البين خلوي المحيط بتلك الخلايا خلال الغشاء القاعدي المبطن للخلايا الطلائية الإفرازية للجزر البنكرياسية قبل أن تدخل خلال الأوعية الدموية إلي الدورة البائية .

الإمداد العصبي :

يوضح الشكل التالي الإمداد العصبي للجزر البنكرياسية بكل من الخلايا العصبية الباراسمبثاوية الكولينية (Parasympathatic cholinergic neurons) والخلايا العصبية السمبثاوية الأدرينية (Sympathatic adrenergic neurons) .

ويوضح هذا الشكل الإمداد العصبي الذاتي أو التلقائي (Autonomic) للجزر البنكرياسية ويقصد بالـ (VMH) الجزء البطني الأوسط من الهيبوثالاماس (Ventromedial hypothalamus) أما الـ (VLH) فتعني الجزء البطني الجانبي للهيبوثالاماس (Ventrolateral hypothalamus) وقصد بالحروف الـ (CNS) الجهاز العصبي المركزي أو الـ (Central nervous system) .



ولا يوجد أي تراكيب معينة علي أغشية خلايا الجزر البنكرياسية متخصصة للإقتران العصبي العضلي . بل ينتهي نهايات الأعصاب فجأة تحت الصفيحة القاعدية (basal lamina) المحيطة بخلية الجزيرة البنكرياسية .

وتوجد كلا النوعين من الخلايا السابقة الذكر (الكولينية والأدرينية) في كل من المنطقة الخويفية والجزر في البنكرياس . ويؤدي تنبيه الخلايا الجارسمبثاوية إلي إفراز الإنسولين وتثبيط إفراز الجلوكاجون . وذلك كنتيجة لحدوث تنبيه لأنوية الهيبوثالاماس الجانبية Lateral hypothalamic nuclei والأنوية المحركة للعصب الخائر Motor nuclei of the vagus أو إلي العصب البنكرياسي المختلط Mixed pancreatic nerve . ويؤدي تنبيه الجهاز العصبي السمبثاوي أو إفراز الإبينفرين إلي تنبيه إنتاج الجلوكاجون وتثبيط إفراز الإنسولين . ويبدو أن للهيبوثالاماس دور توافقي في إحداث التوازن بين كل من التنظيم السمبثاوي والجارسمبثاوي للجزر البنكرياسية .

هرمونات البنكرياس

(١) الإنسيولين :

يعتبر الإنسيولين إفراز داخلي لخلايا بيتا الموجودة بجزر لانغرهانز . وهو مركب بروتيني قابل للذوبان في الماء . ويتراوح الوزن الجزيئي للإنسيولين ما بين ٥٧٠٠ : ٦١٠٠ وعليه فيقع الإنسيولين عند الخط الفاصل بين الببتيدات الكبيرة والبروتين الصغير . ويتكون الإنسيولين من ٥١ حمضا أمينيا مرتبة في سلسلتين ببتيديتين تسمى الأولى منها السلسلة (A) وهي تحتوي علي ٢١ حمضا أمينيا والثانية السلسلة (B) تحتوي علي ٣٠ حمضا أمينيا وتتصل السلسلتين معا بواسطة كوبري ثنائي الكبريتيد (disulfide bridges)

ويوجد العديد من الهرمونات المتحائلة في تأثيرها علي النمو حيث تعتبر عوامل غير متعائلة التأثير تحتوي في تركيبها علي مناطق من التسابع في الأحماض الأمينية مطابقة لتلك الموجودة في الإنسيولين . وتشمل هذه الهرمونات :

(١) هرمون الريلاكسين Relaxin وهو هرمون عديد الببتيد يفرز من الجسم الأصفر وهو المسئول عن حدوث ارتفاع في الإرتفاق العاني (Symphysis pubis) قبل الولادة مباشرة .

(٢) عوامل النمو المشابهة للإنسيولين (IGFs) Insulin - like factors وهما عاملين (I and II) والتي كانت تسمى (NSILA) Nonsuppressible insulin - like activity .

(٣) السوماتوميدينات Somatomedins وبالأخص (C) Somatomedin .

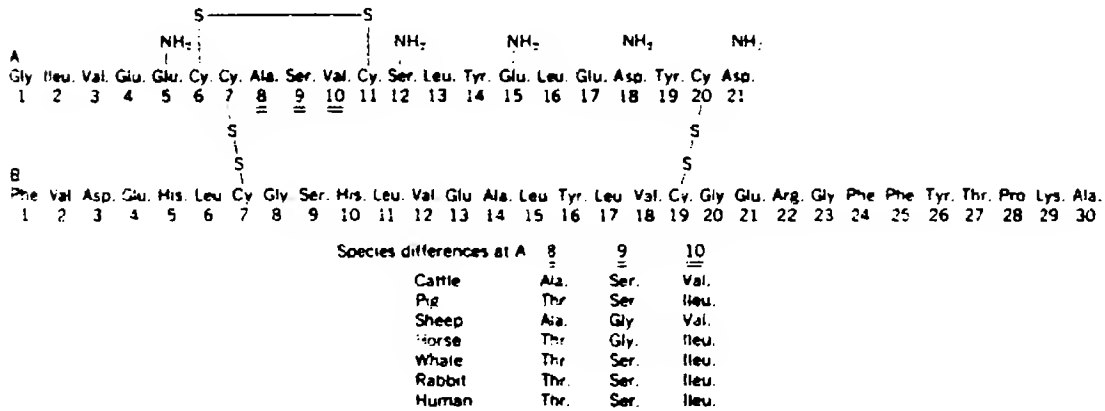
(٤) عامل نمو العصب (NGF) Nerve growth factor .

وفيما يلي نوضح تتابع الأحماض الأمينية في الإنسيولين وبعض عديدات الببتيد ذات

العلاقة به :

Insulin																																	
Bovine	—	Gly	Ile	Val	Glu	Gln	Cys	Cys	Ala	Ser	Val	Cys	Ser	Leu	Tyr	Gln	Leu	Glu	Asn	Tyr	Cys	Asn	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Human	—	Gly	Ile	Val	Glu	Gln	Cys	Cys	Thr	Ser	Ile	Cys	Ser	Leu	Tyr	Gln	Leu	Glu	Asn	Tyr	Cys	Asn	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Rat 1	—	Gly	Ile	Val	Asp	Gln	Cys	Cys	Thr	Ser	Ile	Cys	Ser	Leu	Tyr	Gln	Leu	Glu	Asn	Tyr	Cys	Asn	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Rat 2	—	Gly	Ile	Val	Asp	Gln	Cys	Cys	Thr	Ser	Ile	Cys	Ser	Leu	Tyr	Gln	Leu	Glu	Asn	Tyr	Cys	Asn	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Guinea pig	—	Gly	Ile	Val	Asp	Gln	Cys	Cys	Thr	Gly	Thr	Cys	Thr	Arg	Ile	Gln	Leu	Gln	Ser	Tyr	Cys	Asn	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Castraxus	—	Gly	Ile	Val	Asp	Gln	Cys	Cys	Thr	Asn	Ile	Cys	Ser	Arg	Asn	Gln	Leu	Leu	Thr	Tyr	Cys	Asn	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Coyou	—	Gly	Ile	Val	Asp	Gln	Cys	Cys	Thr	Asn	Ile	Cys	Ser	Arg	Asn	Gln	Leu	Leu	Thr	Tyr	Cys	Asn	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hagfish	—	Gly	Ile	Val	Glu	Gln	Cys	Cys	His	Lys	Arg	Cys	Ser	Ile	Tyr	Asn	Leu	Gln	Asn	Tyr	Cys	Asn	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Insulin-like																																	
Growth factor																																	
IGF 1	—	Gly	Ile	Val	Asp	Glu	Cys	Cys	Phe	Arg	Ser	Cys	Asp	Leu	Arg	Arg	Leu	Glu	Met	Tyr	Cys	Ala	Pro	Leu	Lys	Pro	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	
IGF 2	—	Gly	Ile	Val	Glu	Glu	Cys	Cys	Phe	Arg	Ser	Cys	Asp	Leu	Ala	Leu	Glu	Met	Tyr	Cys	Ala	Pro	Leu	Lys	Pro	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	
Relaxin																																	
Porcine	Arg	Met	Thr	Leu	Ser	Glu	Lys	Cys	Cys	Glu	Val	Gly	Cys	Ile	Arg	Lys	Asp	Ile	Ala	Arg	Leu	Cys	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
B Chains																																	
Insulin																																	
Bovine	—	Phe	Val	Asn	Gln	His	Leu	Cys	Gly	Ser	His	Leu	Val	Glu	Ala	Leu	Tyr	Leu	Val	Cys	Gly	Glu	Arg	Gly	Phe	Phe	Tyr	Thr	Pro	Lys	Ala	—	—
Human	—	Phe	Val	Asn	Gln	His	Leu	Cys	Gly	Ser	His	Leu	Val	Glu	Ala	Leu	Tyr	Leu	Val	Cys	Gly	Glu	Arg	Gly	Phe	Phe	Tyr	Thr	Pro	Lys	Ala	—	—
Rat 1	—	Phe	Val	Lys	Gln	His	Leu	Cys	Gly	Pro	His	Leu	Val	Glu	Ala	Leu	Tyr	Leu	Val	Cys	Gly	Glu	Arg	Gly	Phe	Phe	Tyr	Thr	Pro	Lys	Ser	—	—
Rat 2	—	Phe	Val	Lys	Gln	His	Leu	Cys	Gly	Ser	His	Leu	Val	Glu	Ala	Leu	Tyr	Leu	Val	Cys	Gly	Glu	Arg	Gly	Phe	Phe	Tyr	Thr	Pro	Lys	Ser	—	—
Guinea pig	—	Phe	Val	Ser	Arg	His	Leu	Cys	Gly	Ser	Asn	Leu	Val	Glu	Thr	Leu	Tyr	Ser	Val	Cys	Gln	Asp	Asp	Gly	Phe	Phe	Tyr	Ile	Pro	Lys	Ala	—	—
Castraxus	—	Tyr	Val	Gly	Gln	Arg	Leu	Cys	Gly	Ser	Gln	Leu	Val	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ser	Val	Cys	Lys	His	Arg	Gly	Phe	Tyr	Arg	Pro	Ser	Glu	—	—	—
Coyou	—	Tyr	Val	Ser	Gln	Arg	Leu	Cys	Gly	Ser	Gln	Leu	Val	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ser	Val	Cys	Lys	His	Arg	Gly	Phe	Tyr	Arg	Pro	Ser	Glu	—	—	—
Hagfish	—	Arg	Thr	Thr	Gly	His	Leu	Cys	Gly	Lys	Asp	Leu	Val	Asn	Ala	Leu	Tyr	Ile	Ala	Cys	Gly	Val	Arg	Gly	Phe	Phe	Tyr	Arg	Pro	Ser	Glu	—	—
Insulin-like																																	
Growth factor																																	
IGF 1	—	Gly	Pro	Glu	Thr	Leu	Cys	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Asp	Ala	Leu	Gln	Phe	Val	Cys	Gly	Asp	Arg	Gly	Phe	Tyr	Phe	Asn	Lys	Pro	Thr	—	—	
IGF 2	Ala	Tyr	Arg	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Cys	Gly	Gly	Glu	Leu	Val	Asp	Thr	Leu	Gln	Phe	Val	Cys	Gly	Asp	Arg	Gly	Phe	Tyr	Phe	Ser	Arg	Pro	Ala	—
Relaxin																																	
Porcine	Ser	Thr	Asn	Asp	Phe	Ile	Lys	Ala	Cys	Gly	Arg	Glu	Leu	Val	Arg	Leu	Trp	Val	Glu	Ile	Cys	Gly	Val	Trp	Ser	—	—	—	—	—	—	—	—
Insulin																																	
Bovine	Arg	Arg	Glu	Val	Glu	Gly	Pro	Gln	Val	Glu	Ala	Leu	Glu	Ala	Gly	Gly	Pro	Gly	Ala	Cly	Gly	Leu	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Human	Arg	Arg	Glu	Ala	Glu	Asp	Leu	Gln	Val	Glu	Leu	Gly	Gly	Gly	Pro	Gly	Ala	Gly	Ser	Leu	Gln	Pro	Leu	Ala	Leu	Glu	Gly	Ser	Leu	Gln	Lys	Arg	
Rat 1	Arg	Arg	Glu	Val	Glu	Asp	Pro	Gln	Val	Pro	Gln	Leu	Gly	Gly	Pro	Gly	Ala	Gly	Asp	Leu	Gln	Thr	Leu	Ala	Leu	Glu	Gly	Ser	Leu	Gln	Lys	Arg	
Rat 2	Arg	Arg	Glu	Val	Glu	Asp	Pro	Gln	Val	Ala	Gln	Leu	Gly	Gly	Pro	Gly	Ala	Gly	Asp	Leu	Gln	Thr	Leu	Ala	Leu	Glu	Val	Ala	Arg	Gln	Lys	Arg	
Guinea pig	X	X	Glu	Leu	Glu	Asp	Pro	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Glu	Leu	Gly	Met	Gly	Leu	Gly	Ala	Gly	Gly	Leu	Gln	Pro	Leu	—	—	—	—	—	—	X
Insulin-like																																	
Growth factor																																	
IGF 1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
IGF 2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

كما سبق يتضح لنا إختلاف تركيب الإنسولين في الأجناس المختلفة من الحيوانات الزراعية في الأحماض الأمينية الموجودة في المواقع ٨ و ٩ و ١٠ فقط وهو ما نوضحه فيما يلي :

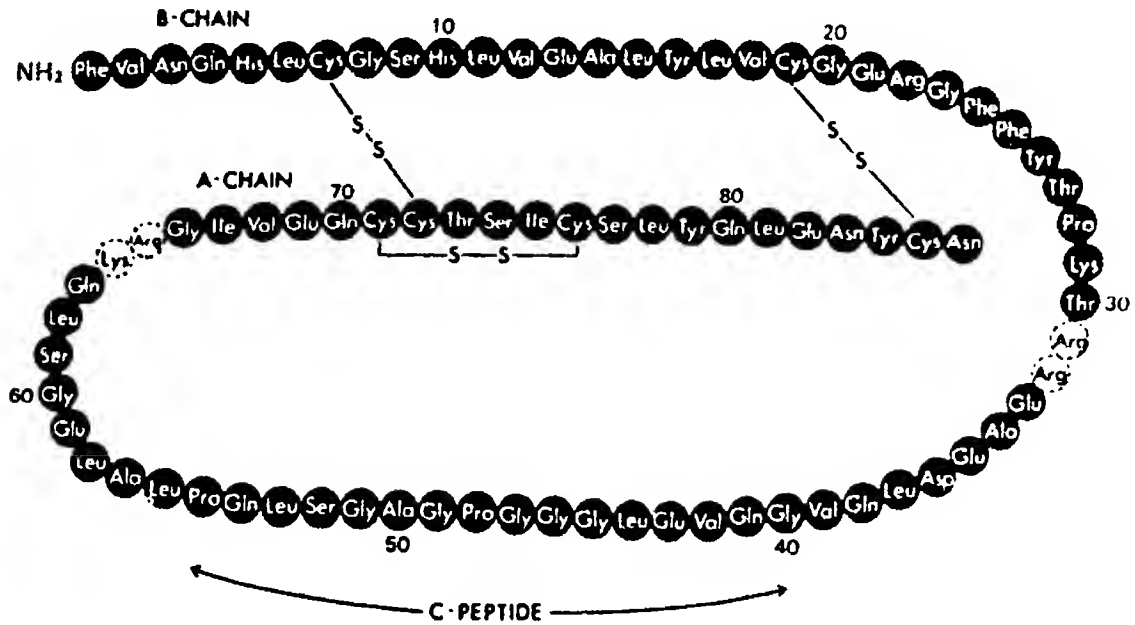


ويختلف الإنسولين المحضر من هذه الحيوانات في أوزانها الجزيئية إختلافات طفيفة حيث يبلغ الوزن الجزيئي لإنسولين الأبقار (٥٧٣٤) والخنازير (٥٧٧٨) والأغنام (٥٧٠٤) ولقد أمكن تحضير الإنسولين صناعيا من الأحماض الأمينية الداخلة في تكوينه طبيعيا . ويتكون الإنسولين طبيعيا نتيجة للتحلل البروتيني لمركب طبيعي يحتوي علي ٨٤ حمضا أمينيا يسمى (proinsulin) وهو مركب ضعيف في تأثيراته البيولوجية . ويصبح الإنسولين غير فعال بفعل الإنزيمات المحللة للبروتين شأنه في ذلك شأن أي عديد بيتيد آخر . ولذا يعطي الإنسولين بالحقن تحت الجلد . كما يتحلل الإنسولين بفعل إنزيم الجلوتاثيون إنسولين ترانسهيديروجيناز Glutathione insulin transhydrogenase الذي يقوم بتفكيك جزئ الإنسولين إلى سلسلتيه عن طريق كسر الكوبري الكبريتي بينهما .

وتقدر الوحدات الدولية من الإنسولين بالكمية منه اللازمة لخفض جلوكوز الدم في أرنب وزنه ٢ كجم ممنوع من الأكل إلي ٤٥ مللجم % في ظرف ٣ ساعات. وهي تساوي ٠.٤٥٤ ر مللجم من الإنسولين المبلور. أي أن المليلجرام الواحد يعادل ٢٢ وحدة دولية تقريبا

التخليق الحيوي للإنسولين Biosynthesis of Insulin :

لقد ظل إهتمام العلماء المعنيين بدراسة طريقة التخليق الحيوي لهرمون الإنسولين لعدة سنوات قبل عام ١٩٦٧ منصبا علي محاولة الوقوف علي طبيعة التخليق الحيوي لكل من السلسلتين (A) و (B) المكونه لجزيء هذا الهرمون . إلي أن أكتشف العالم (Steiner) ورفاقه مركبا سماه (proinsulin) أي طليع الإنسولين . ولقد ألقى إكتشاف هذا المركب كثير من الضوء علي طريقة التخليق الحيوي للإنسولين . ويعتبر طليع الإنسولين هذا الصورة التي تمثل في الحقيقة بشير الإنسولين أي ال (insulin precursor) . وهو مركب يتكون من سلسلة واحدة من عديد الببتيد ذو وزن جزيئي ٩٠٠٠ تقريبا يحتوي علي الأحماض الأمينية الـ ٢١ المكونة للسلسلة (A) والـ ٣٠ المكونة للسلسلة (B) في جزيء الإنسولين وبنفس التابع بالإضافة إلي إحتوائه علي عديد ببتيد آخر يقع بينهما يسمى عديد الببتيد (C) كما يتضح من الشكل التالي :



وعليه فيمثل طليع الإنسيولين مركبا وسطيا يتكون أثناء خطوات تكوين الإنسيولين والذي ينشأ من التعبير الجيني مباشرة أثناء تكوين الحبيبات الإفرازية التي تحتوي علي الصورة المخزنة للإنسيولين في خلايا بيتا البنكرياسية .

ويحتوي طليع الإنسيولين علي ٧٨ حمضا أمينيا في الكلب وعلي ٨٦ حمضا أمينيا في الفأر والحصان والإنسان . وترجع الاختلافات في عدد الأحماض الأمينية في طليع الإنسيولين بين الأجناس المختلفة من الحيوانات إلي الاختلاف في طول السلسلة (C) الواقعة بين السلسلتين (A) و (B) . ولا يتحتم أن يصل طول السلسلة (C) إلي ٢٨ : ٣٦ بل يكفي أن يصل طولها من ٥ : ٨ أحماض أمينية . ولا تعمل السلسلة (C) علي الحجب التام للتأثيرات أو النشاط البيولوجي لطليع الإنسيولين حيث يكون لهذا المركب حوالي ٣ : ٥ ٪ من قدرة النشاط البيولوجي للإنسيولين . وتكون نهايتي السلسلة (C) من الليسين أو الأرجنين وللذان يكونان إشارة محددة لعملية التحلل الإنشطاري (proteolytic cleavage) اللازم لتحويل طليع الإنسيولين إلي إنسيولين . وتعرض السلسلة الببتيدية (C) للعديد من الطفرات أكثر من أي من السلسلة (A) أو (B) للإنسيولين المقابل . ويتفق ذلك مع الافتراض القائل بأنه ليس للسلسلة (C) أي وظيفة هرمونية خارج البنكرياس . ويتم إفراز كميات متكافئة (equimolar) من كل من السلسلة (C) والإنسيولين .

وهناك من الأدلة القاطعة ما يؤكد حدوث تخليق حيوي لنوعين من الإنسيولين في النوع أو الجنس الواحد من الحيوانات (الجرزان والفأر والفأر الشوكي spiny mouse وسمك التونة وضفدع السمك toad fish) . ويحتوي الإنسيولين (I) في الجرزان علي ٣ أحماض أمينية مختلفة عن الإنسيولين (II) مما يؤكد أن تلك الإنسيولينات المختلفة للجنس الواحد تتكون من جينات غير البلية (nonallelic) . فخلايا الأورام الناتجة من خلية واحدة القدرة علي إنتاج كلا النوعين من الإنسيولين بطريقة منفصلة .

ولقد تمكن (Goodman) ورفاقه من تحديد التابع الشفري للنيوكلوتيدات المكونة للإنسولين (I) في الفأر وفي الإنسولين الآدمي أيضا بينما تمكن Steiner and Efstradiates من تحديد هذا التابع في الإنسولين (II) في الفأر . وتبلغ عدد النيوكلوتيدات لإنسولينات الفأر ١١٩ في الحمض النووي الريبوسومي الرسول (mRNA) وينحصر الاختلاف في التابع النيوكلوتيدي للإنسولين (I) و (II) في الفأر في إحتواء شفرة الإنسولين (II) علي ٤٩٩ نيوكلوتيدا . و يتكون التابع النيوكلوتيدي المكون للإنسولين الآدمي علي ٧٨٦ نيوكلوتيدا ويحدث تحول طليع الإنسولين إلي إنسولين _ علي ما يبدو _ في كل من أجسام جولجي والخبيبات بيتا . وتحتاج هذه العملية إلي تسابع تأثير كل من إنزيم Trypsin - link protease ثم إنزيم الـ Carboxy - peptidase لإزالة الأحماض الأمينية المتبقية من إنفصال السلسلة الببتيدية (C) الموجودة بين السلسلتين (A) و (B) . ولقد أمكن عزل هذين الإنزيمين المتخصصين من البنكرياس . وكما سبق أن ذكرنا فإنه يتم تخزين كميات متكافئة (equimolar) من الببتيد (C) في الخبيبات الإفرازية لخلايا بيتا حيث يتم إفرازها عند حدوث إفراز تلك الخبيبات . ويعمل الإنسولين إلي التبلور في تركيزات عالية من أيونات الزنك الموجودة في خبيبات بيتا وذلك بعد تكوينه من طليع الإنسولين . وتبلغ فترة نصف العمر للإنسولين في بلازما الدم من ٣ : ٥ دقائق . ويحدث التمثيل الغذائي للإنسولين في الكبد أساسا ثم في الكلي . وتزيد فترة نف العمر في الصورة الطفرية للإنسولين Mutant insulins والتي ترتبط إرتباطا ضعيفا بمستقبلات الإنسولين إلي ٦ : ١٠ دقائق .

مستحضرات الإنسولين :

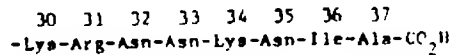
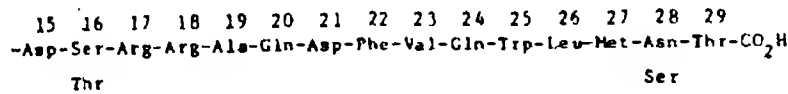
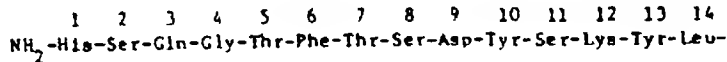
لقد وجد Hagedron عام ١٩٣٧ أن الإنسولين يكون راسبا قليل الذوبان في سوائل الجسم عند مزجه بالبروتامين (Protamine) (وهو مادة مخضرة من بطارخ السلمون) عند pH 6.2 . ثم وجد Scott and Ficher بعد ذلك أن إضافة قليل من كبريتات الزنك إلي

البروتامين يزيد من مفعوله ويساعد علي ثبات المستحلب .

وفي نفس العام أثبت Bavin and Broom أن إمتصاص الإنسولين يتأثر بوجود المعادن فوجودها بكميات عالية توقف مفعوله تماما والكميات القليلة تساعد علي إمتداد مفعوله ولو أن كثرتها قد توقف مفعولة تماما .

(٢) الجلوكاجون Glucagon :

يعتبر الجلوكاجون هرمون حقيقي ومن أكثر عوامل الكبد المحللة للجليكوجين . ويبلغ الوزن الجزيئي للجلوكاجون والذي يفرز من خلايا ألفا في البنكرياس ٣٤٥٠ . وهو من الهرمونات عديدة الببتيد يتكون من سلسلة واحدو مكونة من ٢٩ حمضا أمينيا بتتابع يوضحه الشكل التالي .



ويمثل تتابع الأحماض الأمينية من ١ : ٢٩ تركيب الجلوكاجون أما التتابع من ٣٠ : ٣٧ فيمثل تركيب النهاية الكربوكسيلية (C) لظليع الجلوكاجون Proglucagon كما يمثل هذا الشكل تتابع هرمون الجلوكاجون في كل من الإنسان والأبقار والخنازير . ويختلف جلوكاجون الطيور عنهم في حمضين أمينيين بينهما علي المواقع ١٦ و ٢٨ . ويختلف تركيب الجلوكاجون علي أي من الروابط الكبريتية . ويتميز تركيب الجلوكاجون بدرجة ثبات عالية .

ويتشابه الجلوكاجون في تركيبه مع مجموعة من الهرمونات الببتيدية الموجودة في القناة المعدية المعوية Gastrointestinal مثل السكرتين Secretin وعديد الببتيد المنشط للأوعية الدموية المعدية Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP) والببتيد المنشط للمعدة Gastric Inhibitory Peptide (GIP) والجليستين Glicentin وهو ببتيد مكون من ١٠٠ حمض أميني تم عزله من الأمعاء .

ويوجد تشابه كبير بين طريقة التخليق الطبيعي للجلوكاجون والإنسولين حيث يتم التخليق الطبيعي للجلوكاجون عن طريق تكوين مركب طبيعي له ذو وزن جزيئي عالي . ولقد سهل الترتوفان المرقم بالهيدروجين المشع (الترتوفان موجود في تركيب الجلوكاجون وليس الإنسولين) من معرفة التابع الطبيعي للأحماض الأمينية الداخلة في تكوين الجلوكاجون. ولقد أمكن تحديد تكوين مركب سمي تابع الجلوكاجون (Porglucagon) في الثدييات والطيور والأسماك يتكون من ٧٨ حمضا أمينيا بوزن جزيئي يتراوح ما بين ٩٠٠٠ : ١٢٠٠٠ ويحتوي هذا المركب الطبيعي علي ٢٩ حمضا أمينيا بالتتابع الموجود في جزيء الجلوكاجون .

وتتراوح فترة نصف العمر للجلوكاجون في بلازما الدم ما بين ٦ : ٧ دقائق حيث يفقد نشاطه في الكبد والكلي وقد تم عزل الإنزيم المحلل للجلوكاجون من الكبد .

(٣) عديد الببتيد البنكرياسي (PP) Pancreatic Polypeptide :

ويتكون من ٣٦ حمضا أمينيا . وينحصر تأثيره - علي ما يبدو - في تنبيه إفراز حمض الأيدروكلوريك والبيسين من المعدة . كما يعمل أيضا كعامل إمتلاء Satiety factor . ويفرز الـ (PP) بعد تناول أي غذاء بروتيني . ويعتقد أنه قد يكون أحد أعضاء عائلة كبيرة تضم الهرمونات البنكرياسية المعدية المعوية . Pancreatic gastroenteric hormones . ويسين الشكل التالي التابع الأحماض الأمينية في جزيء الـ (PP) كما يوضح الشكل أيضا التشابه الكبير في تركيب جزيء الـ (PP) لمختلف أجناس الحيوانات حيث لا يتعدى الاختلاف بينها عن

حمضين أو ثلاثة أحماض أمينية فقط ما عدا (PP) الدواجن الذي يختلف تتابع ٢٠ حمضا أمينيا من ٣٦ فيه عن مثيله في الإنسان أو الأجناس الأخرى.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Bovine	<u>Ala</u>	<u>Pro</u>	<u>Leu</u>	<u>Glu</u>	<u>Pro</u>	<u>Gln</u>	<u>Tyr</u>	<u>Pro</u>	<u>Gly</u>	<u>Asp</u>	<u>Asp</u>	<u>Ala</u>	<u>Thr</u>	<u>Pro</u>	<u>Glu</u>	<u>Gln</u>	<u>Met</u>	<u>Ala</u>
Human	<u>Ala</u>	<u>Pro</u>	<u>Leu</u>	<u>Glu</u>	<u>Pro</u>	<u>Val</u>	<u>Tyr</u>	<u>Pro</u>	<u>Gly</u>	<u>Asp</u>	<u>Asp</u>	<u>Ala</u>	<u>Thr</u>	<u>Pro</u>	<u>Glu</u>	<u>Gln</u>	<u>Met</u>	<u>Ala</u>
Ovine	<u>Ala</u>	<u>Ser</u>	<u>Leu</u>	<u>Glu</u>	<u>Pro</u>	<u>Gln</u>	<u>Tyr</u>	<u>Pro</u>	<u>Gly</u>	<u>Asp</u>	<u>Asp</u>	<u>Ala</u>	<u>Thr</u>	<u>Pro</u>	<u>Glu</u>	<u>Gln</u>	<u>Met</u>	<u>Ala</u>
Porcine	<u>Ala</u>	<u>Pro</u>	<u>Leu</u>	<u>Glu</u>	<u>Pro</u>	<u>Val</u>	<u>Tyr</u>	<u>Pro</u>	<u>Gly</u>	<u>Asp</u>	<u>Asp</u>	<u>Ala</u>	<u>Thr</u>	<u>Pro</u>	<u>Glu</u>	<u>Gln</u>	<u>Met</u>	<u>Ala</u>
Avian	<u>Gly</u>	<u>Pro</u>	<u>Ser</u>	<u>Gln</u>	<u>Pro</u>	<u>Thr</u>	<u>Tyr</u>	<u>Pro</u>	<u>Gly</u>	<u>Asp</u>	<u>Asp</u>	<u>Ala</u>	<u>Pro</u>	<u>Val</u>	<u>Glu</u>	<u>Asp</u>	<u>Leu</u>	<u>Ile</u>
	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Bovine	<u>Gln</u>	<u>Tyr</u>	<u>Ala</u>	<u>Ala</u>	<u>Gln</u>	<u>Leu</u>	<u>Arg</u>	<u>Arg</u>	<u>Tyr</u>	<u>Ile</u>	<u>Asn</u>	<u>Met</u>	<u>Leu</u>	<u>Thr</u>	<u>Arg</u>	<u>Pro</u>	<u>Arg</u>	<u>Tyr-NH₂</u>
Human	<u>Gln</u>	<u>Tyr</u>	<u>Ala</u>	<u>Ala</u>	<u>Asp</u>	<u>Leu</u>	<u>Arg</u>	<u>Arg</u>	<u>Tyr</u>	<u>Ile</u>	<u>Asn</u>	<u>Met</u>	<u>Leu</u>	<u>Thr</u>	<u>Arg</u>	<u>Pro</u>	<u>Arg</u>	<u>Tyr-NH₂</u>
Ovine	<u>Gln</u>	<u>Tyr</u>	<u>Ala</u>	<u>Ala</u>	<u>Glu</u>	<u>Leu</u>	<u>Arg</u>	<u>Arg</u>	<u>Tyr</u>	<u>Ile</u>	<u>Asn</u>	<u>Met</u>	<u>Leu</u>	<u>Thr</u>	<u>Arg</u>	<u>Pro</u>	<u>Arg</u>	<u>Tyr-NH₂</u>
Porcine	<u>Gln</u>	<u>Tyr</u>	<u>Ala</u>	<u>Ala</u>	<u>Glu</u>	<u>Leu</u>	<u>Arg</u>	<u>Arg</u>	<u>Tyr</u>	<u>Ile</u>	<u>Asn</u>	<u>Met</u>	<u>Leu</u>	<u>Thr</u>	<u>Arg</u>	<u>Pro</u>	<u>Arg</u>	<u>Tyr-NH₂</u>
Avian	<u>Arg</u>	<u>Phe</u>	<u>Tyr</u>	<u>Asp</u>	<u>Asn</u>	<u>Leu</u>	<u>Gln</u>	<u>Gln</u>	<u>Tyr</u>	<u>Leu</u>	<u>Asn</u>	<u>Val</u>	<u>Val</u>	<u>Thr</u>	<u>Arg</u>	<u>His</u>	<u>Arg</u>	<u>Tyr-NH₂</u>

(٤) السوماتوستاتين Somatostatine :

وهو من أصغر هرمونات البنكرياس حيث يتكون من ١٤ حمضا أمينيا ويحتوي علي كوبري واحد من ثنائي الكبريتيد . ولقد إكتشف أولا في الهيبوثالاماس كما يفرز أيضا من خلايا جاما في البنكرياس ومن بعض الخلايا المبعثرة (dispersed) في القناة المعدية المعوية .

أفراز هرمونات البنكرياس

تعتبر عمليان تنظيم التكامل الإفرازي بين كل من الإنسيولين والجلوكاجون شديدة التعقيد . وتمتاز كل من خلايا ألفا وبيتا في البنكرياس بشدة حماسيتها لتحديد درجة تركيز الجلوكوز . فيؤدي انخفاض مستوى جلوكوز الدم إلى تنبيه إفراز الجلوكاجون بينما يتم تنبيه إفراز الإنسيولين عند إرتفاع مستوى جلوكوز الدم . وتمثل خلايا البنكرياس معا عامل ثبات ذاتي لجزيء الطاقة وهو الجلوكوز حيث يمكن تمثيل خلايا بيتا علي أنها مستقبل للطاقة لأن لها القدرة علي تسجيل مدي التغير في إمداد الجسم بجزيئات الطاقة (الجلوكوز) من دقيقة إلى أخرى . ويتم إفراز الإنسيولين من خلايا بيتا كإستجابة لتركيزات الجلوكوز (في صورة D) والأحماض الأمينية (في صورة L) والأحماض الدهنية والكيونات . ولا يوجد بين جزيئات الطاقة المختلفة ما يمكن إعتباره من مثبطات وظائف خلايا بيتا . غير أن إفراز خلايا بيتا للإنسيولين يكون كنتيجة لإستجابة للأحماض الأمينية والدهنية والكيونات في وجود الجلوكوز . بينما علي النقيض فإنه يتم تنبيه خلايا ألفا لإفراز الجلوكاجون كإستجابة للأحماض الأمينية والدهنية في غياب الجلوكوز . كما يعتبر الجلوكوز (D) أكثر صور الجلوكوز فاعلية لتثبيط إفراز الجلوكاجون .

طريقة إفراز الإنسيولين :

يتم إفراز الإنسيولين من خلايا بيتا الموجودة بجزر لانجرهانز البنكرياسية بواسطة ما يعرف بالدفق الخلوي (Emiocytosis) وطبقا لهذه الطريقة يعتقد هجرة الحبيبات الإفرازية من داخل الخلية إلى الجزء الطرفي من الغشاء الخلوي إما في الإتجاه إلى أسفل أو علي طول شبكة من الأنبيبات الدقيقة جدا (Microtubular network) حيث تندمج هذه الأنبيبات الدقيقة مكونة شبكة شعيرية دقيقة (Microfilamentous network) والتي تصبح ملاصقة للغشاء الخلوي . وتحتوي شعيرات هذه الشبكة علي الأكتين (Actin) . وتندمج الحبيبات الإفرازية

بالغشاء الخلوي عند إلتقائهما ببعض حيث يؤدي هذا الإندماج إلى إنفجار تلك الحبيبات الإفرازية عند نقطة إلتصاقها بالغشاء الخلوي وبصاحب ذلك دفع محتويات الحبيبات الإفرازية إلى خارج الخلية .

ويعتبر الجلوكوز من أهم المنبهات الفسيولوجية لإفراز الإنسولين . ويسود الإعتقاد بإحتواء خلايا بيتا علي مستقبلات للجلوكوز (glucoreceptors) لها القدرة علي تمييز وجود حلوكوز (D) في الغشاء البلازمي للخلية .

وهناك ثلاثة إفتراضات عامة لتفسير كيفية إستجابة خلايا بيتا للتنبيهات الإفرازية هي

(١) التنبيه عن طريق التعرف علي مستقبلات الجلوكور والأحماض الأمينية :

1) Glucose Receptor \ Amino Acid Receptor Model of Stimulus Recognition

ويفترض إستطاعة خلايا الجزر البنكرياسية تمييز والإستجابة لجزيئات مواد الطاقة

والتي تشمل (D - Glucose) واهكسوزات الأخرى والأحماض الأمينية (L) والأحماض الدهنية والأحسام الكيتونية . ويؤدي ذلك تنشيط عمليات تنبيه إفراز الإنسولين .

(٢) التنبيه عن طريق التعرف علي تمثيل الطاقة :

2) Fuel Metabolism Model of Stimulus Recognition :

ويفترض في هذه الحالة حدوث تمييز لمختلف جزيئات مواد الطاقة عن طريق تمييز

معدلات دخولها داخل الخلايا ومعدلات حدوث تمثيلها الغذائي . ويحدث هذا التمييز عن

طريق وجود نواتج تمثيلية معينة أو عوامل تمثيلية خاصة مثل مستوى الـ ATP وتركيز الـ pH داخل الخلية . ويؤدي ذلك كله إلى تنبيه إفراز الإنسولين .

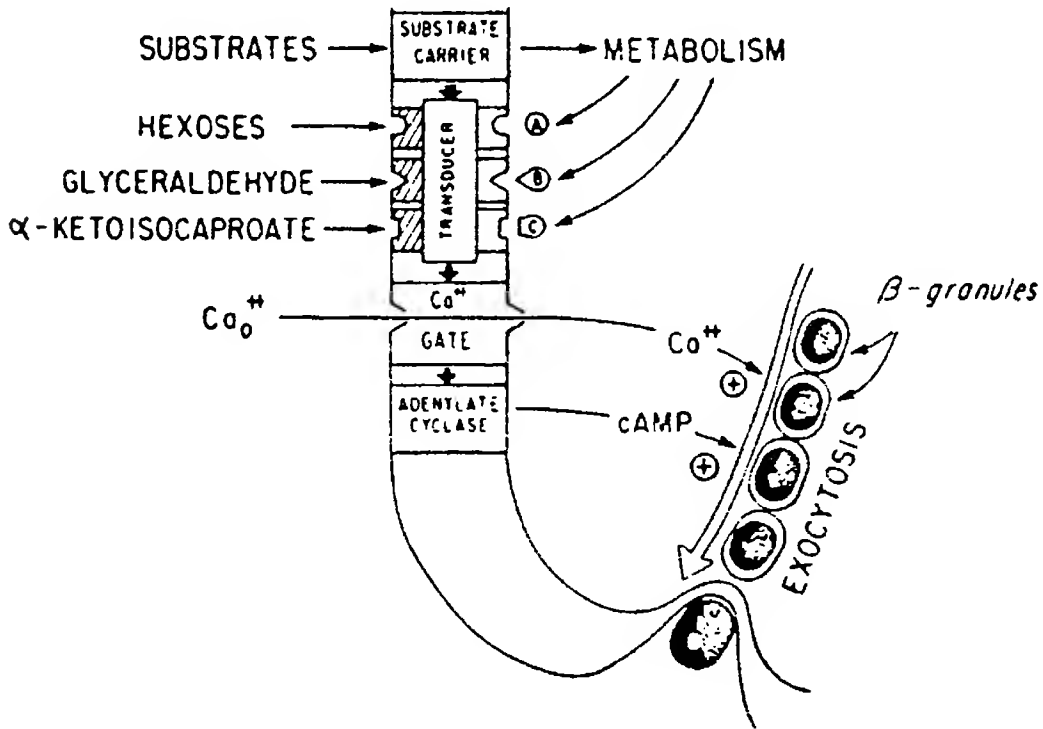
(٣) الإفتراض الذي يجمع في طياته أسس الإفتراضين السابقين : ويعتمد هذا الإفتراض علي :

أ) إعتقاد التنبيه الفسيولوجي لخلايا بيتا علي التركيز المثالي لأيونات الكالسيوم

داخل وخارج خلايا بيتا .

(ب) يؤدي تنشيط إنزيم الـ Adenyl cyclase بواسطة مثبطات الجلوكاجون أو إنزيم الـ Phosphodiesterase إلى تقوية إفراز الإنسولين

ويؤدي تنبيه خلايا بيتا بواسطة الجلوكوز أو جزئيات الطاقة الأخرى إلى تنبيه إلتهاام أيونات الكالسيوم . ويؤدي تغيير تركيز أيونات الكالسيوم مع بعض العوامل الأخرى الغير معروفة حتي الآن إلى تنبيه إنقباض جهاز الأنبيبات الدقيقة والشعيرات الدقيقة الموجودة داخل خلايا بيتا والمعروفة بـ (microtubular microfilament system) مما يدفع إلى بدء عملية خروج الإنسولين عن طريق عملية الدفع الخلوي (emiocytosis). وفيما يلي شكلا يبين مستقبلات مواد الطاقة المفترض وجودها في خلية بيتا للجزر البنكرياسية



ويفترض في هذا الشكل إحتواء الغشاء الخلوي لخلايا الجزر البنكرياسية علي خمسة

أنظمة أو مجموعات مترابطة تعمل معا علي تنظيم إفراز تلك الخلايا وهي :

(١) الطبقة الحاملة التحتية (substrate carrier) والتي قد تعمل أو لا تعمل كمستقبلات للطاقة

٢) المستقبل العارض (receptor transducer) للمواد المؤثرة علي مستقبلات الطاقة مثل الهكسوزات (Hexoses) والجلسريلدهيد (glyclaldehyde) ... وغيرها المرتبطة بالنواتج التمثيلية لمواد الطاقة المختلفة والعوامل المرتبطة بها خارج وداخل الغشاء الخلوي والتي أشير اليها بالحروف A , B , C .

٣) بوابة أيونات الكالسيوم (Calcium ions gate) والتي تنظم دخول أيونات الكالسيوم داخل الخلية .

٤) نظام إنزيم الأدينيلات سيكلاز (Sdenylate cyclase System) .

٥) المركبات الإفرازية الناتجة من الحبيبات الإفرازية والتي يتم إفرازها عن طريق التخلوق الخلوي (exocytosis) تحت تأثير كل من أيونات الكالسيوم والد (cAMP)

العوامل المؤثرة علي إفراز الإنسيولين :

١) العوامل العصبية :

تمتاز جزر لانجرهانز بغناها بالإمداد العصبي . ويتم إمدادها العصبي عن طريق العصب الحائر الأيمن (Right Vagus Nerve) حيث يؤدي تنبيه هذا العصب إلي تنبيه خلايا بيتا في جزر لانجرهانز لإفراز الإنسيولين وبالتالي خفض نسبة جلوكوز الدم . ولكن لا يبدو هذا الإمداد العصبي درجة الأهمية القصوي حيث يمكن للبنكرياس المنزوع (وهو في هذه الحالة منعدم الإمداد العصبي) من إفراز كمية من الإنسيولين تكفي لحفظ درجة تركيز سكر الدم عند الحدود الطبيعية .

٢) جلوكوز الدم :

وهو من أهم العوامل المنظمة لإفراز الإنسيولين . فيؤدي إرتفاع جلوكوز الدم إلي زيادة إفراز هرمون الإنسيولين بعد دقائق معدودة . بينما يؤدي إنخفاض جلوكوز الدم إلي إنخفاض معدل إفراز الإنسيولين . وحدير بالذكر أن لكل من الجلاكتوز والريوز والمانوز نفس

تأثير الجلوكوز علي درجة إفراز الإنسولين .

وتفسر العلاقة الطردية بين مستوي جلوكوز الدم ومعدل إفراز الإنسولين إلي تكوين مركب الـ Glucose - 6 - phosphate في خلايا بيتا والذي يمد هذه الخلايا بالطاقة اللازمة لتكوين الإنسولين عن طريق الـ ATP ودورة الـ AMP .

ولا يؤدي تناول الجلوكوز عن طريق الفم إلي إرتفاع إفراز الإنسولين بنفس السرعة الذي يؤديها الحقن . وعلي الرغم من ذلك فتزداد كمية المفرز من الإنسولين بدرجة كبيرة بعد إمتصاص الجلوكوز عن طريق الأمعاء . وربما يرجع ذلك إلي إفراز هرمون الـ Entroglucagon من الجزء العلوي للأمعاء والذي يقوم بتنبيه إفراز الإنسولين . ولقد أمكن عزله من الطبقة المخاطية للإثني عشر .

(٣) الجلوكاجون :

يعتبر الجلوكاجون منه قوي لإفراز الإنسولين حيث يؤثر علي خلايا بيتا . ومما يويد ذلك إرتفاع درجة تركيز الإنسولين حتي قبل إرتفاع مستوي جلوكوز الدم . وعليه يمكن القول بأن الجلوكاجون المفرز من خلايا ألفا يمر مباشرة إلي خلايا بيتا ليؤثر عليها . كما يشجع إخفاض جلوكوز الدم - الناشئ عن زيادة إفراز الجلوكاجون - إفراز الإنسولين .

(٤) الأحماض الأمينية :

ينبه كل من الليوسين والأرجنين والليسين والفينيل ألانين إفراز الإنسولين . إلا أنه ظهر في بعض الأحيان تأثير مثبت لكل من الأرجنين والليوسين علي إفراز الإنسولين .

(٥) بعض المنبهات :

مثل هرمون النمو وتنبيه العصب الحائر والمواد الكيتوزينية والـ cAMP

والـ Sulphonyl urease والـ Pancreozim .

٦) بعض مثبطات الإنسولين والعقاقير المدمرة لخلايا بيتا :

يعمل الأدرينالين والنورأدرينالين والإنسولين وقطع العصب الحائر والجوع علي تثبيط إفراز الإنسولين . كما يمكن إحداث مرض البول السكري كيميائيا بإعطاء جرعات كبيرة من الألوكسان Aloxan (وهو أحد نواتج أكسدة حمض البوليك) ولقد بين جاكوب عام ١٩٣٧ أن حقن الألوكسان يؤدي إلي انخفاض السكر في الدم وحدوث تشنجات عضلية . ثم بين دن عام ١٩٤١ أن الحيوانات التي عوملت بهذه الطريقة أصبحت خلايا جزر لانجرهانز فيها مدمرة كلية أو جزئيا . كما بين دن أيضا إمكانية تكوين الألوكسان في الجسم تحت الظروف الفسيولوجية العادية حيث يكون أول سبب للإضطرابات الهرمونية التي تؤدي في النهاية إلي مرض البول السكري . وينحصر تأثير الألوكسان في شدة شراسته للزنك والذي يزداد تركيزه في خلايا بيتا .

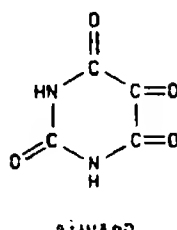
ولقد ثبت أيضا أن لحمض الـ Dehydroascorbic acid نفس تأثير الألوكسان . وربما كان هذين المركبين تأثير علي الجلوتاثيون الموجود في جزر لانجرهانز إذ أن خلاياها هي أكثر خلايا الجسم احتياجا للجلوتاثيون لتكوين الإنسولين.

ويكون للمضاد الحيوي المعروف بإسم Streptozocin نفس تأثير الألوكسان وهما يعملان علي تدمير خلايا بيتا في البنكرياس مع ترك خلايا ألفا في حالة نشاط طبيعي من الناحية الوظيفية .

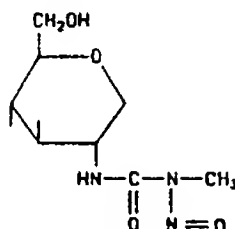
ويؤثر السكر السباعي المسمي Mannoheptulose علي خلايا بيتا في البنكرياس فيحدث كثير من المتاعب في إستجابة تلك الخلايا من الناحية الإفرازية .

ويستعمل الألوكسان والمضاد الحيوي Streptozocin والسكر السباعي Mannoheptulose لإحداث مرض السكر معمليا .

وفيما يلي نورد تركيب كل من الألوكسان والمضاد الحيوي Streptozocin .



alloxan

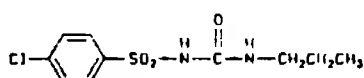


Streptozocin

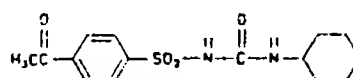
(٧) مضادات مرض السكر (Antidiabetic compounds) :

يوجد مجموعتين من المركبات الدوائية لها القدرة - عند إعطائها لمرضي السكر عن طريق الفم - علي خفض الحاد لسكر الدم الأولي من مشتقات Sulfonil urea (السلفونيل يوريا) مثل التوليبتامين (Tolbutamin) والكلوروبرواميد (Chlorpropamide) والجليبنكلاميد (Glibenclamide) والجليبيزيد (Glipizide) . والثانية من مشتقات البيجوانيد (Biguanide) مثل الفينفورمين (Phenformin) . وتعتمد ميكانيزمة التأثير البيولوجي لهذه المركبات علي قابليتها لتنبيه إفراز الإنسولين . ولقد أدت كثرة استعمال هذه العقاقير - في كثير من الأحيان - إلي زيادة نسبة النفوق نتيجة للإصابة بأمراض القلب والشرايين (Cardiovascular) .

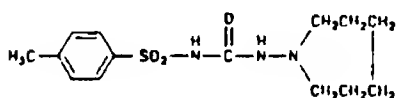
وفيما يلي نورد التركيب الكيميائي لتلك المركبات .



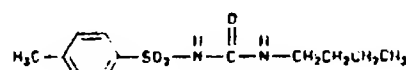
Chlorpropamide



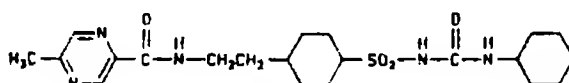
Acetohexamide



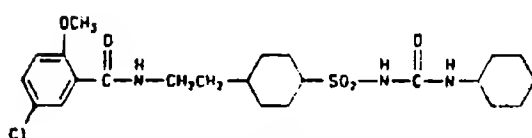
Tolazamide



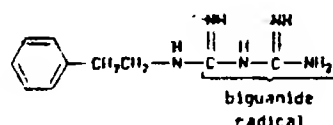
Tolbutamide



Glipizide



Glibenclamide



Phenformin

إفراز الجلوكاجون : إن من أهم الوظائف الفسيولوجية لخلايا ألفا البنكرياسية هو منع انخفاض مستوى جلوكوز الدم عن طريق إفرازها هرمون الجلوكاجون . ويؤثر علي إفراز كل من الإنسولين أو الجلوكاجون كثير من العوامل نوجزها في الجدول التالي :

العوامل المثبطة / المثبهة لإفراز	إفراز الإنسولين	إفراز الجلوكاجون
ارتفاع مستوى جلوكوز الدم	+	-
انخفاض كالسيوم الدم	-	+
الجلوكاجون	+	-
الإنسولين	+	-
الأحماض الأمينية الجلوكوجينية	+	+
ألانين - أرجنين	+	+
ليسين	+	+
ليوسين	+	+
هرمون النمو	+	+
التثبيط العصبي السمبثوي (النورإبينفرين)	-	+
الجارسمبثوي (الإبينفرين)	+	-
المثبتهات بالـ Adenyl Cyclase	+	+
جلوكاجون	+	+
ACTH	+	+
TSH	+	+
Isoproterenol	+	+
cAMP	+	+
تناول بعض المواد المخفضة للجلوكوز	+	+
Tolbutamide	+	+
Chloropromamide	+	+
الببتيدات المعدية المعوية : Entroglucacone	+	+
Secretin	+	+
Cholecystokinin	+	+
Pancreozymin	+	+
Somatostatin	-	-

(±) لا تأثير له

(+) يزيد

(-) ينخفض

ويوجد بالإضافة إلى ذلك منظمات سميثاوية وجار سميثاوية (Adrenergic - cholinergic) لإفراز الجلو كاجون . كما يتم إفراز الجلو كاجون بواسطة الإبينفرين ويوقف إفرازه بواسطة مركب الـ β -adrenergic blocking agent propanolol الذي يستعمل لتعيين وجود مستقبلات β -adrenergic receptors علي أغشية خلايا (D) . ويمكن للسوماتوستاتين (Somatostatin) أيضا إيقاف إفراز الجلو كاجون من خلايا (D) . ويتم إفراز الحبيبات المحتوية علي الجلو كاجون بطريقة الدفع الخلوي (Emiocytosis) إل أنه من غير المعروف معرفة ما إذا كانت خلايا (D) تحتوي علي مستقبلات للجلو كوز أو وجود الجهاز الانبوبي – الشعيري الدقيق (microtubule - microfilament system) الذي يدي عملية الدفع الخلوي .

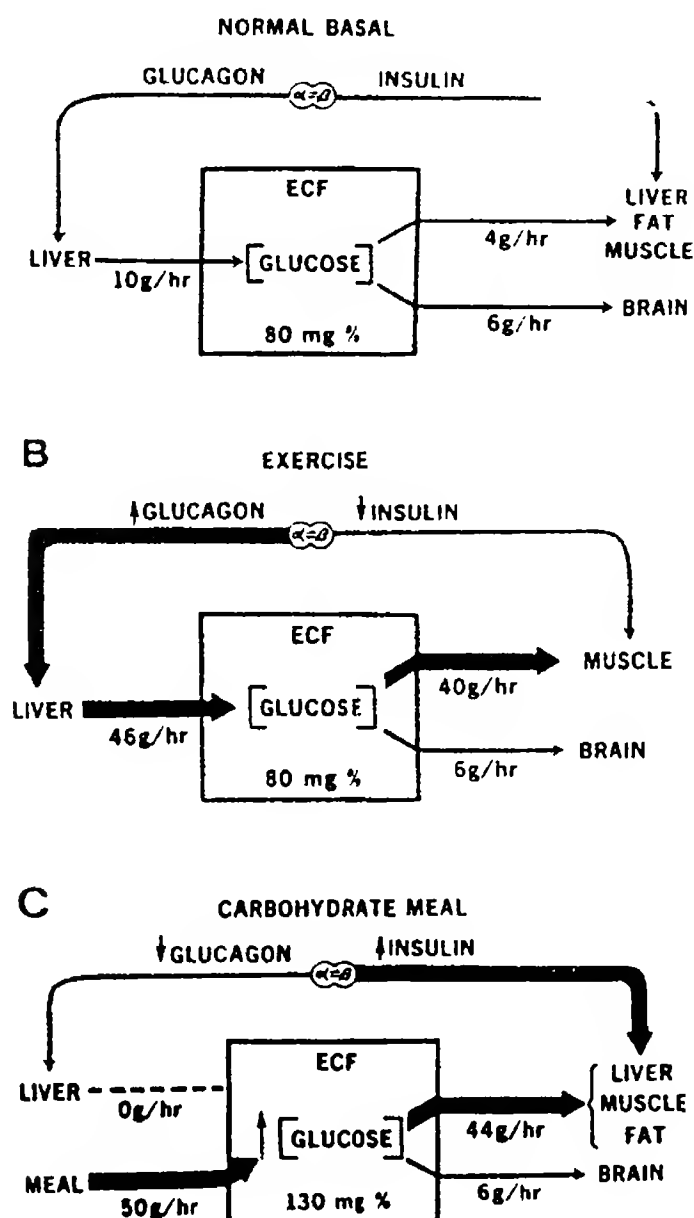
تكامل إفراز كل من الإنسيولين والجلو كاجون :

تنحصر مسئولية فعل كل من الإنسيولين والجلو كاجون في المحافظة علي مستوي سكر الدم عند الحدود الطبيعية . ويوضح الشكل التالي مستوي إفراز كل من الهرمونين تحت مختلف الظروف الفسيولوجية والتي أمكن حصرها في ثلاثة حالات هي :

- (١) في حالة التمثيل الغذائي القاعدي الطبيعي (Normal Basal Metabolic State) .
- (٢) في حالة حدوث النشاط العضلي .
- (٣) بعد تناول غذاء كربوهيدراتي .

وتنحصر وظيفة التكامل بين إفراز كل من خلايا ألفا وبيتا البنكرياسية في إحداث تنظيم مناسب يؤدي إلي حالة من الثبات الذاتي للعناصر الغذائية مثل الأحماض الأمينية وذلك بزيادة إفراز الإنسيولين دون حدوث نقص شديد في جلوكوز الدم (Hypoglycemia) . وعليه فلا تؤدي التأثيرات الأمينية للإنسيولين والتي تلاحظ بعد تناول غذاء غني بالبروتين إلي حدوث إنخفاض شديد في سكر الدم لوجود تأثير مزدوج للإنسيولين حيث ينبه إفراز الجلو كاجون الذي يبدأ علي الفور في تحليل حليكو حين الكبد وزيادة صادر الكبد من الجلو كوز وزيادة تركيزه في السوائل بين خلوية إلي الحدود التي لا يؤدي إلي إفراز الإنسيولين

وبالمثل يؤدي التأثير التكاملي لخلايا ألفا وبيتا في البنكرياس - إلى حد كبير ونحت الظروف الطبيعية - إلى تنشيط عمليات تحليل الدهون (Lipolysis) دون حدوث إنخفاض شديد في الجلوكوز . وينحصر تأثير هرمون السوماتوستاتين في تنظيم وظائف البنكرياس في أنه يقوم بتنشيط إفراز الإنسيولين والجلوكاجون . غير أن الأساس الفسيولوجي وعلاقته بالأساس الغذائي وتركيزات النواتج التمثيلية لهذا التأثير غير واضحة حتي الآن .



ويوضح الشكل السابق مدي المشاركة النسبية لكل من الإنسيولين والجلوكاجون للإحتفاظ بالثبات الذاتي للجلوكوز في حالات التمثيل الغذائي الطبيعي (A في الشكل) وعند حدوث زيادة في النشاط العضلي (B في الشكل) وبعد تناول غذاء غني بالمواد الكربوهيدراتية (C في الشكل) .

وينحصر دور الجلوكاجون تحت ظروف التمثيل الغذائي القاعدي الطبيعية (A) في المحافظة علي التوازن بين معدل انسياب الجلوكوز في الدم ومعدل إستهلاك الجلوكوز أو تحويله إلي جليكوجين في الكبد ليحتفظ الجلوكوز بتركيز أعلي من المستوي المنخفض في السوائل خارج الخلايا .

أما في حالة حدوث زيادة في النشاط العضلي (B) فيعمل الجلوكاجون علي زيادة معدل إنسياب الجلوكوز بنفس معدل إستهلاكه في عمليات التمثيل الغذائي لإنتاج الطاقة اللازمة للنشاط العضلي وبالتالي يحافظ علي تركيز الجلوكوز في السوائل خارج الخلية في مستوي أعلي من المستوي المنخفض . كما يحافظ علي معدلات إمداد الجهاز العصبي بالجلوكوز اللازم لنشاطه .

أما في حالة التغذية علي عليقة غنية بالمواد الكربوهيدراتية (C) فيلعب الإنسيولين دورا هاما في إيجاد التوازن بين معدل الزيادة في جلوكوز الدم والسوائل خارج الخلايا نتيجة لزيادة إمتصاص الجلوكوز من خلال القناة الهضمية ومعدل إنتقاله من الدم وتخزينه علي صورة جليكوجين .

تنظيم جلوكوز الدم

Regulation of blood glucose

يقع التركيز الطبيعي لجلوكوز الدم عند الحدود ٨٠ : ١١٠ ملجم / ١٠٠ مليلتر (٤ر٤ : ٦١١ ملليمول) في الإنسان . ويؤدي انخفاض تركيز جلوكوز الدم (hypoglycemia) عن مستوي أقل من ٤٥ : ٥٥ مللجم / ١٠٠ مليلتر لفترة طويلة من الوقت إلى خفض أو إضعاف وظائف المخ والإصابة بالرعشة والتشنجات نتيجة لتنشيط الجهاز العصبي السمبثاوي ويؤدي ذلك إلى الموت .

ويختلف مستوي جلوكوز الدم باختلاف وقت النهار كما يختلف بمرور الوقت بعد تناول الطعام وجنس الحيوان . ويصل مستوي جلوكوز الدم في الإنسان إلى ١٠٠ ملجم % في الصباح وقبل تناول طعام الإفطار . يرتفع بعد الأكل إلى ١٣٠ : ١٧٠ ملجم % . ثم يعود إلى تركيزه الطبيعي بعد الأكل بساعتين .

ويكون مستوي جلوكوز الدم عند مرضي البول السكري ١٣٠ ملجم % بدون أكل يرتفع إلى ٢٠٠ : ٢٥٠ ملجم % بعد الأكل ويستمر علي هذا النحو لمدة طويلة طوال النهار . ولا يتسرب الجلوكوز في البول إلا إذا زادت نسبته في الدم عن ١٨٠ ملجم % وهو المستوي المعروف بالعتبة الكلوية (Renal threshold) . ولو أن قليل من الأفراد يتميزون بانخفاض العتبة الكلوية بما يسمح بتسرب الجلوكوز في البول بدون أدنى مضاعفات مرضية حتي وإن لم يزد عن مستوي ١٨٠ ملجم % . كما هو الحال عند مرضي البول السكري البرئ . ويؤدي زيادة مستوي جلوكوز الدم (hyperglycemia) الناتج عن النقص النسبي لإفراز الإنسولين إلى تدمير وضياح الطاقة التمثيلية وفرط إدرار البول الإسموزي Osmotic diuresis والإصابة بالحموضة الأيضية Metabolic acidosis . ويتم ترشيح الجلوكوز من خلال الكريات الكلوية (Glomeruli) للوحدات البولية (Nephron) في الكلية نظرا لصغر حجم جزيئه

ويتم إعادة إمتصاص الجلوكوز المرشح في البول تحت الظروف الفسيولوجية الطبيعية. إلا أن ذلك لا يتحقق في حالة فرط زيادة تركيز الجلوكوز في الدم فيفقد الجلوكوز مع البول ولا يعاد إمتصاصه كلية إلى الدم مرة أخرى . ويحدث فقد في الطاقة المخزنة علي صورة جليكوجين إن لم يكن هناك نوع من التوازن بين كمية المستهلك من الجلوكوز في النشاط التمثيلي وكمية الممتص منه من القناة الهضمية .

ويصحب إرتفاع جلوكوز الدم (hyperglycemia) - وما قد يصاحبه من إرتفاع تركيز الجلوكوز في البول (hyperglycosuria) - إرتفاع معدل الفقد في الماء من الجهاز الدوري العام نتيجة للفقد الحادث للماء من خلال الأنبيبات الكلوية نتيجة لإرتفاع الضغط الاسموزي للبول الغني بالسكر . ويؤدي إستمرار إرتفاع تركيز الجلوكوز في البول الزمن choronic glucosuria إلى حدوث جفاف في الخلايا نتيجة لحدوث زيادة في فقد البوتاسيوم وإختفاض في حجم الدم مما يؤدي إلى إختفاض ضغط الدم في الدورة الدموية الجهازية . ونعقد في الجدول التالي مقارنة بين حجم البول ونسبة السكر فيه في كل من الشخص الطبيعي والمريض بمرض البول السكري .

الحالة الفسيولوجية	حجم البول (مليلتر / اليوم)	السكر (ملجم / ١٠٠ مليلتر)
الشخص الطبيعي	٦٠٠ : ٢٥٠٠	١٠ : ٢٠
مريض السكر	٣٠٠٠ : ٣٥٠٠	٥٠٠ : ٥٠٠٠

ولا تنحصر النتائج السيئة للنقص النسبي للإنسولين وحدوث زيادة جلوكوز الدم (hyperglycemia) في حدوث إرباك أو خلل في تمثيل الكربوهيدرات فحسب ، بل يتعدى تأثيره إلى تمثيل الدهون والبروتينات . حيث يؤدي نقص الإنسولين إلى تحريك الجلوسريدات الثلاثية والأحماض الدهنية من الأنسجة الدهنية والأحماض الأمينية متفرعة السلسلة إلى أحسام

كيتونية والتي تشمل البيتا هيدروكسي بيوتيرات (β hydroxybutyrate) والأسيتوأسينات (Acetoacetate) والأسيتون (Acetone) . ويؤدي ذلك إلى إرتفاع الأجسام الكيتونية في الدم وهو ما يسمى بالدم الكيتوني (Ketonemia) . وتظهر هذه الأجسام الكيتونية في البول عند زيادة تركيزها في الدم على صورة أملاحها مع الصوديوم فيزداد نتيجة لذلك فقد الصوديوم وإرتفاع النسبة بين حمض الكربونيك إلى كربونات الصوديوم مما يؤدي إلى إرتفاع حموضة الدم . ويؤدي كل ذلك إلى سرعة وعمق معدل التنفس وهو ما يعد مظهرا من مظاهر إرتفاع حموضة الدم نتيجة لنقص الإنسولين (diabetic acidosis) .

ويعمل الجدول التالي العوامل المشاركة في حفظ الثبات الذاتي للجلوكوز

(Glucose Hemeostasis) .

العوامل المؤدية إلى نقص جلوكوز الدم	العوامل المسببة لزيادة جلوكوز الدم
الإنسولين	الجلوكاجون — الكبد
التهام الأنسجة الطرفية للجلوكوز	الإبينفرين — تحليل الجليكوجين
نفاذ الجلوكوز في البول (Glycosuria)	الكورتيزول - تكوين الجلوكوز من مصادر غير نشوية (Gluconeogenesis) .
النشاط العضلي	تضاد الإنسولين هرمون النمو والكورتيزول
تنبيه أخلال الجليكوجين (Catabolism)	تناول كربوهيدرات وبروتين الغذاء - تحريك الجلوكوز من مخازنه (Glycogenolysis)
	تنبيه إخلال الإنسولين Insulin catabolism

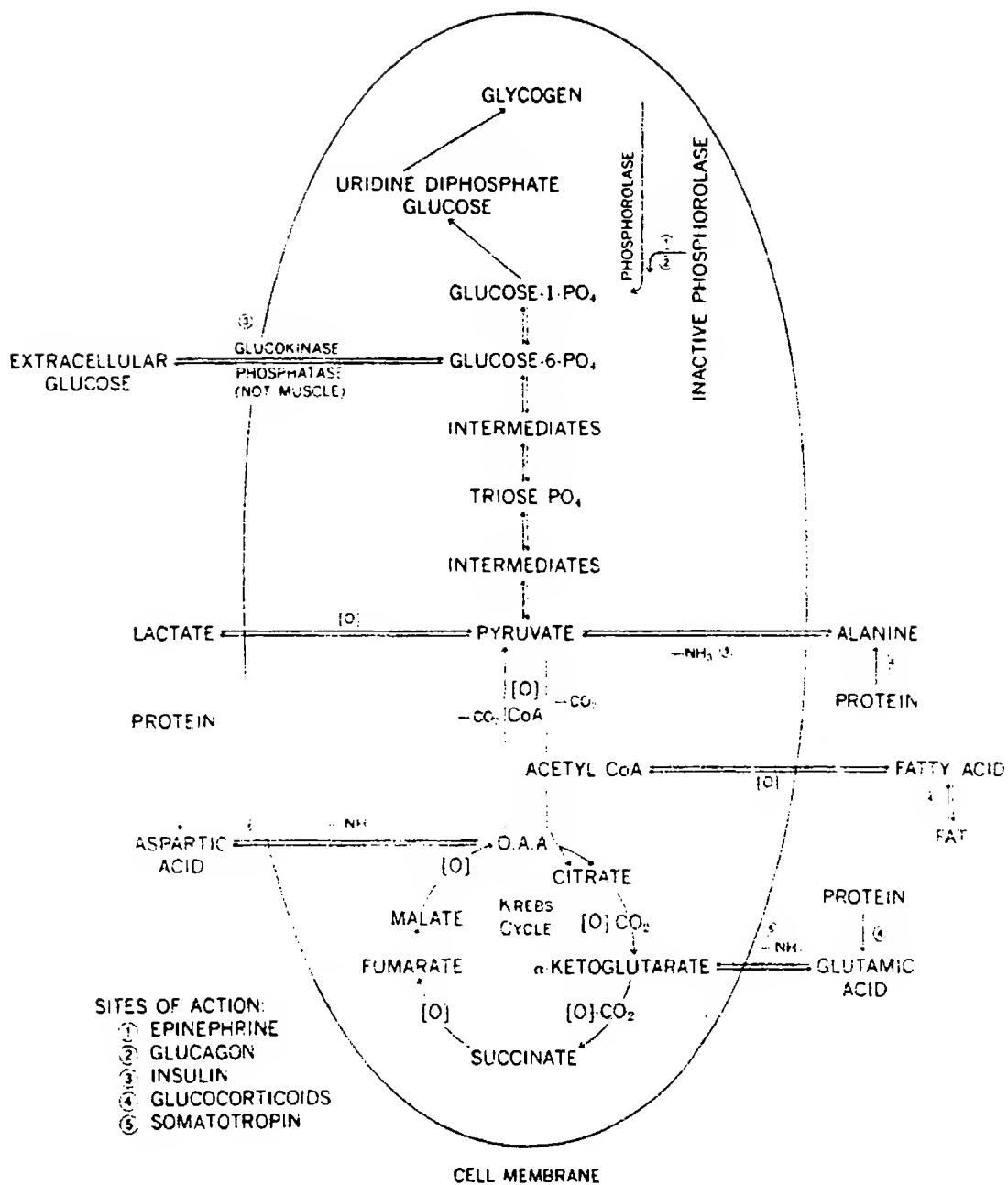
العلاقة بين الإحتياجات التمثيلية والغذائية :

لا يمكن تحقيق الفهم الكامل للتكامل التأثيري بين كل من الجلوكاجون والإنسولين في تحقيق الثبات الذاتي لمستوي جلوكوز الدم بتفهم تأثيرهما علي تمثيل المركبات الكربوهيدراتية فقط بل يجب أن يكون لدينا الفهم الواضح للتغيرات التمثيلية المتبادلة بين المركبات الكربوهيدراتية والبروتينية والدهنية والحادثة أثناء عمليات التمثيل الغذائي الوسيط

Intermediary metabolism لهذه المركبات . كما يجب الإهتمام بدراسة أسس الإحتياجات الغذائية حيث يقع تنظيم عمل الإنزيمات الأساسية للتمثيل الغذائي الوسيط تحت التأثير الإنعكاسي لإستمرار الإمداد الغذائي من كل من المواد الكربوهيدراتية والبروتينية والدهنية . وتتجه المواد المنتصة من هذه المركبات إلي أماكن تخزينية بالجسم أثناء فترات التغذية وتخرج من تلك المخازن بعد ذلك لإستخدامها لتلبية إحتياجات الجسم بواسطة عمليات تمثيلية مثل عمليات إنحلال الجليكوجين (Glycogenolysis) وعمليات تكوين الجلوكوز من مصادر غير كربوهيدراتية (Gluconeogenesis) وعمليات التكوين الكيتوني (Ketogenesis) وذلك خلال فترات الصيام أو التوقف عن تناول الغذاء .

ولهرمون النخامية (Somatotropin) والبنكرياس (Insulin) وغدة فوق الكلية بقشرتها (Glucocorticoids) ونخاعها (Epinephrin) تأثيرات جوهرية في مسار عمليات التمثيل الغذائي للمواد الكربوهيدراتية والبروتينية والدهنية في جميع خلايا أنسجة الجسم لإحداث نوع من التوازن بين إحتياجات الجسم من مختلف تلك المواد وصولاً إلي حالة الثبات الذاتي لسكر الدم بصفة خاصة وثبات البيئة الداخلية للكائن الحي بصفة خاصة .

وهو ما نوضحة تخطيطياً في الشكل التالي :



المخازن الداخلية بالجسم :

يلخص الجدول التالي علي سبيل المثال مخازن الجسم من المركبات الكربوهيدراتية والدهنية والبروتينية (في الإنسان) . وكمية المتاح منها في كل مخزن من مخازن الجسم ومكافئ هذه الكميات المخزنة من الطاقة المتاحة . ونود هنا أن نقرر أنه يجب يؤخذ في الاعتبار إختلاف القيم المذكورة في هذا الجدول بإختلاف أجناس الحيوانات مما لا يسمح بتوضيحها تفصيلا . غير أننا أردنا بما أوردناه من قيم في هذا الجدول أن يكون مثالا نوضح به فكرة فقط

المادة الغذائية ومخازنها	الكمية بالجرام	مكمون الطاقة فيها (Kcal)
الكربوهيدرات :		
جليكوجين العضلات	٣٥٠	١٤٥٠
جليكوجين الكبد	٨٥	٣٥٠
الجلوكوز خارج الخلايا	٢٠	٨٠
الدهون :		
الجليسريدات الثلاثية في العضلات	٣٠٠	٢٨٠٠
الجليسريدات الثلاثية في النسيج الدهني	١٤٠.٠٠٠	١٥٠.٠٠٠
الأحماض الدهنية الحرة في البلازما	٤	٤
الجليسريدات الثلاثية في البلازما	٤	٤٠
البروتينات :		
في العضلات	١٠.٠٠٠	٤١.٠٠٠
المجموع الكلي لمكمون الطاقة	—	١٨٥.٦٠٠

وتكون مصادر البروتين في الجسم في حالة تغير مستمر من الناحية الفعلية . وتكون هناك حالة من التوازن بين الكمية المخلقة من البروتين والكمية المنحلة منه في الأحوال العادية وتبلغ الكمية المناسبة من الأحماض الأمينية من عضلات الإنسان حوالي ٥ : ١٠ جم / كيلوجرام / يوم . وتعمل الكمية الفسيولوجية المفرزة من الإنسيولين إلى نقص كمية المنساب من الأحماض الأمينية من العضلات . ويقوم الكبد بتحليل الأحماض الأمينية . وعلى العموم - يكون لدى الرجل ذو وزن ٧٠ كيلو ١٠ كيلو بروتينات فقط : ٦٠٪ منها حرة من الناحية التمثيلية ، ٤٠٪ منها تكون البروتينات التركيبية . إلا أنه - في الحقيقة - لا تزيد كمية البروتينات الحرة عن ٢ كيلوجرام فقط في حالات عدم حدوث ضعف أو إضمحلال عضلي . ولا يحدث الموت في حالات الصيام الحاد نتيجة لانخفاض الجلوكوز الدم (hypoglycemia) ولكنه يحدث نتيجة فقد العضلات التنفسية لوظيفتها والتي تؤدي إلى إتهاب رئوي طرفي (Terminal pneumonia) .

ويعتبر الدهن المصدر الأساسي لمخزون الطاقة في الجسم حيث تبلغ كمية الطاقة الناتجة من أكسدة الجلسريدات الثلاثية والأحماض الدهنية الحرة في مخازن الجسم ٧٧٪ من جملة الطاقة المخزنة والمتاحة في الجسم كما وضحه الجدول السابق . وبالتالي فتعتبر الأنسجة الدهنية أكثر مخازن الجسم كفاءة في إمداد الجسم بالطاقة التمثيلية . ولا يعزى ذلك إلى ارتفاع الناتج من الطاقة لكل جرام وزن من النسيج الدهني فحسب بل يعزى أيضا إلى أن كمية المخزون من الجلسريدات الثلاثية والأحماض الدهنية تكون على درجو عالية من التركيز أو التكثيف إذا ما قورنت بالبروتين والجليكوجين نظرا لغياب جزيئات الماء في تركيب الجلسريدات الثلاثية . ويؤدي ذلك إلى تمكين الكائن الحي من أن يتحمل فترات طويلة نسبيا من الصيام . ويؤدي تحلل الليبيدات (lipolysis) أو التحلل المائي للدهون (hydrolysis) الثلاثية في النسيج الدهني إلى خروج الجلسرين والأحماض الدهنية الحرة إلى تيار الدم . وتصبح الناقلات

النسبة السيمبلورية (sympathetic neurotransmitters) والهورمونات أكثر التنبهات فاعلية لتحريك الجلوسرييدات الثلاثية أثناء فترات الإجهاد العضلي حيث يعمل الكبد والأنسجة العضلية على تحليل الأحماض الدهنية الحرة وإنتاج الطاقة .

ويخزن حوالي ٨٠ ٪ من الكربوهيدرات على صورة جليكوجين في العضلات حيث يبلغ تركيزها ٩ : ١٦ جم / كجم من الوزن الرطب للعضلة . وسرعان ما يتم إستهلاك جليكوجين العضلات في حالات الجوع العضلي المتنف . إلا أنه ينخفض مستواه تدريجيا في حالة الصيام الطويل وذلك لأن العضلة على العكس من الكبد لا تحتوي على إنزيم الـ (Glucose - 6 - phosphate) . كما لا يحدث تحليل مائي لإسترات القوسفات لمختلف مسارات التفاعلات الجليكوجينية لتحويله إلى جلوكوز . وعليه فإنه من غير الممكن أن يتحول الجليكوجين إلى جلوكوز ويترك العضلات . وعليه فيعتبر جليكوجين العضلات مصدر الطاقة في الخلية التي يوجد فيها .

ويبلغ جليكوجين الكبد - الذي يبلغ ٥٠ جم / كجم من النسيج الرطب للكبد ويمثل حوالي ٢٠ ٪ من الجليكوجين الكلي المخزون بالجسم - دورا رئيسيا في تسهيل ضبط النشاط التمثلي لمختلف إحتياجات الجسم من الطاقة . ويستهلك جليكوجين الكبد بصورة تدريجية في خلال ١٠ : ١٢ ساعة من الصيام . ويلزم لإعادة تركيز جليكوجين الكبد إلى ما هو عليه ١٢ : ٢٦ ساعة حيث يتوقف ذلك الوقت على نوع الغذاء والحالة الفسيولوجية .

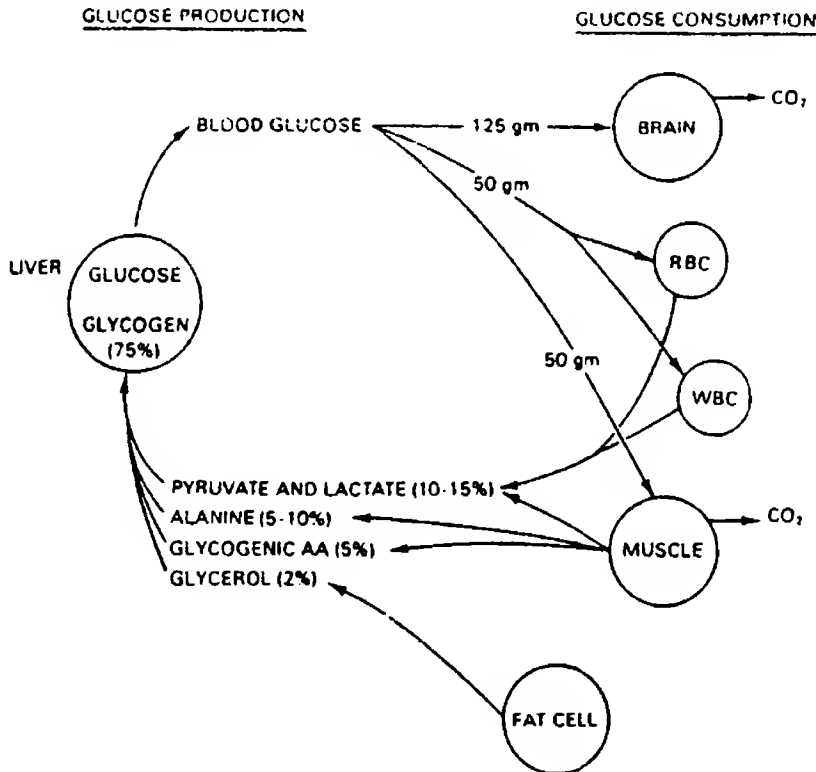
ويعتبر الجلوكوز خارج الخلية من اللحازن المتوافقة للكربوهيدرات إذا قيست بالعضلات أو الكبد . فبلغ قيمة المخزون في الجسم على هيئة جلوكوز في السوائل خارج الخلايا على حوالي ٢٠ جم . ويتحصر دور هذه الصورة في ضمان إمداد الجلوكوز لخلايا الأنسجة التي تعتمد في نشاطها التمثلي عليه . ويعتبر اللع من الأنسجة المستهلكة للجلوكوز حيث يحتاج إلى حوالي ١٢٥ جم خلال ال ٢٤ ساعة .

ويعتبر الكبد للمصدر الرئيسي للـ والأساسي لتعويض الفقد في مستوى جلوكوز الدم . وينتج أكثر من ٧٠ ٪ من قيمة صادر الكبد من الجلوكوز - تحت الظروف العادية - من

تحليل جليكوجين الكبد . أما الـ ٣٠ ٪ الباقية فنتج من مصادر غير كربوهيدراتية . وتمثل أكسدة الجلوكوز المأخوذ من الدم أكثر من ٥٠ ٪ من مجموع عمليات الأكسدة .

وتتراكم الكيتونات والأحماض الكيتونية في الدم تحت الظروف الطبيعية . وينحصر دورها في ضمان حياة الكائن الحي . إلا أنها قد تسبب الغيوبة وتؤدي إلى الموت إذا زاد تركيزها في بعض الحالات المرضية . وتنتج الأحماض الكيتونية أساسا في الكبد من الأحماض الدهنية والأجزاء الكربونية الناتجة من الأحماض الأمينية . وينتخلص الجسم من الأسيتون عن طريق الرئة . ويختلف الدور التمثيلي للكيتونات باختلاف الحالة الغذائية . وتنحصر وظيفتها الأساسية في إعتبارها المادة الأساسية أو الرئيسية لتمثيل الطاقة في العضلات والقلب والمخ تحت ظروف الصيام . إلا أن للعضلات والقلب المقدرة علي إحتواء الأحماض الخرة الناتجة من تحلل الليبيدات في الأنسجة الدهنية وأكسدها لإنتاج الطاقة وهو ما لا يمكن عمله في المخ لفقدانه هذه المقدرة . وعليه تتزايد الأهمية الفسيولوجية للأحماض الكيتونية عندما يحدث انخفاض شديد في مستوى جليكوجين الكبد وجلوكوز الدم تحت ظروف الصيام ويتناقص هذا الدور في حالات كفاية التغذية . ويوضح الشكل التالي التوازن الحادث بين إنتاج

الجلوكوز (Glucose production) وإستخدامه (Glucose consumption)



التأثيرات البيولوجية والجزيئية لهرمونات البنكرياس :

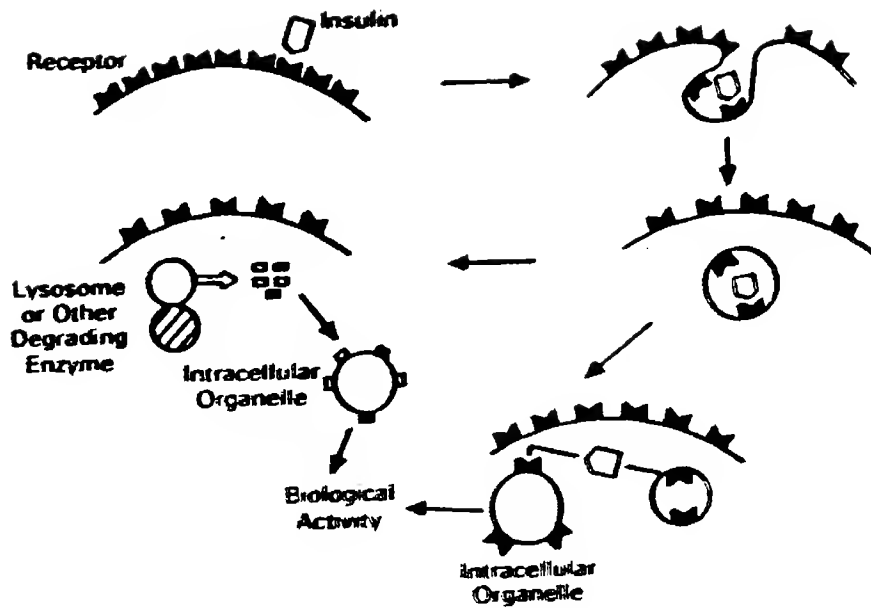
Biological and Molecular actions of Pancreatic Hormones:

أولا : الإنسولين :

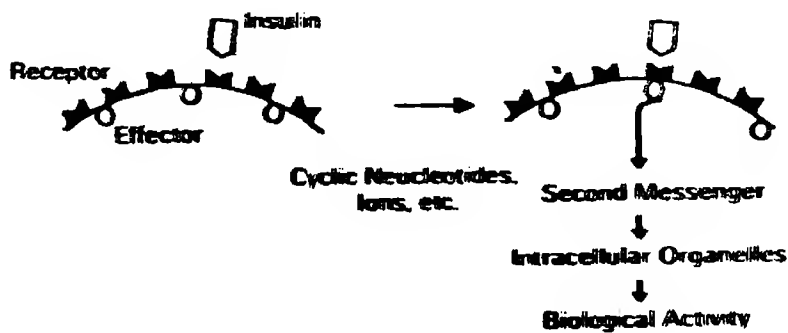
يتفاعل الإنسولين مع مجموعة كبيرة من المستقبلات الموجودة علي الغشاء الخارجي للعديد من أنواع الخلايا بالجسم . وتوجد التركيزات العالية من تلك المستقبلات علي أغشية خلايا الكبد والعضلات والأنسجة الدهنية والخلايا الليمفاوية . وهي الخلايا التي تتأثر تأثيرا مباشرا بزيادة أو قلة مستوى الإنسولين في كل الحيوانات الفقارية ابتداء من الأسماك العظمية إلي الطيور حتي الثدييات .

وعلي الرغم من أنه أصبح من المعلوم أن لكل الهرمونات الببتيدية القدرة علي تنبيه إنزيم الـ Adenylate cyclase لإنتاج الـ cAMP بعد إرتباطها بمستقبلاتها علي أغشية الخلايا المستهدفة . إلا أنه لا ينطبق هذا الإتجاه علي الإنسولين . حيث يقوم الإنسولين – تحت ظروف معينة - بزيادة إنتاج الـ cAMP في خلايا الكبد والعضلات . بينما يقوم – تحت ظروف أخرى – بخفض إنتاجه . ويرتبط كل هذه التغيرات ببعض التأثيرات البيولوجية لإنسولين في تلك الأنسجة علي الأقل .

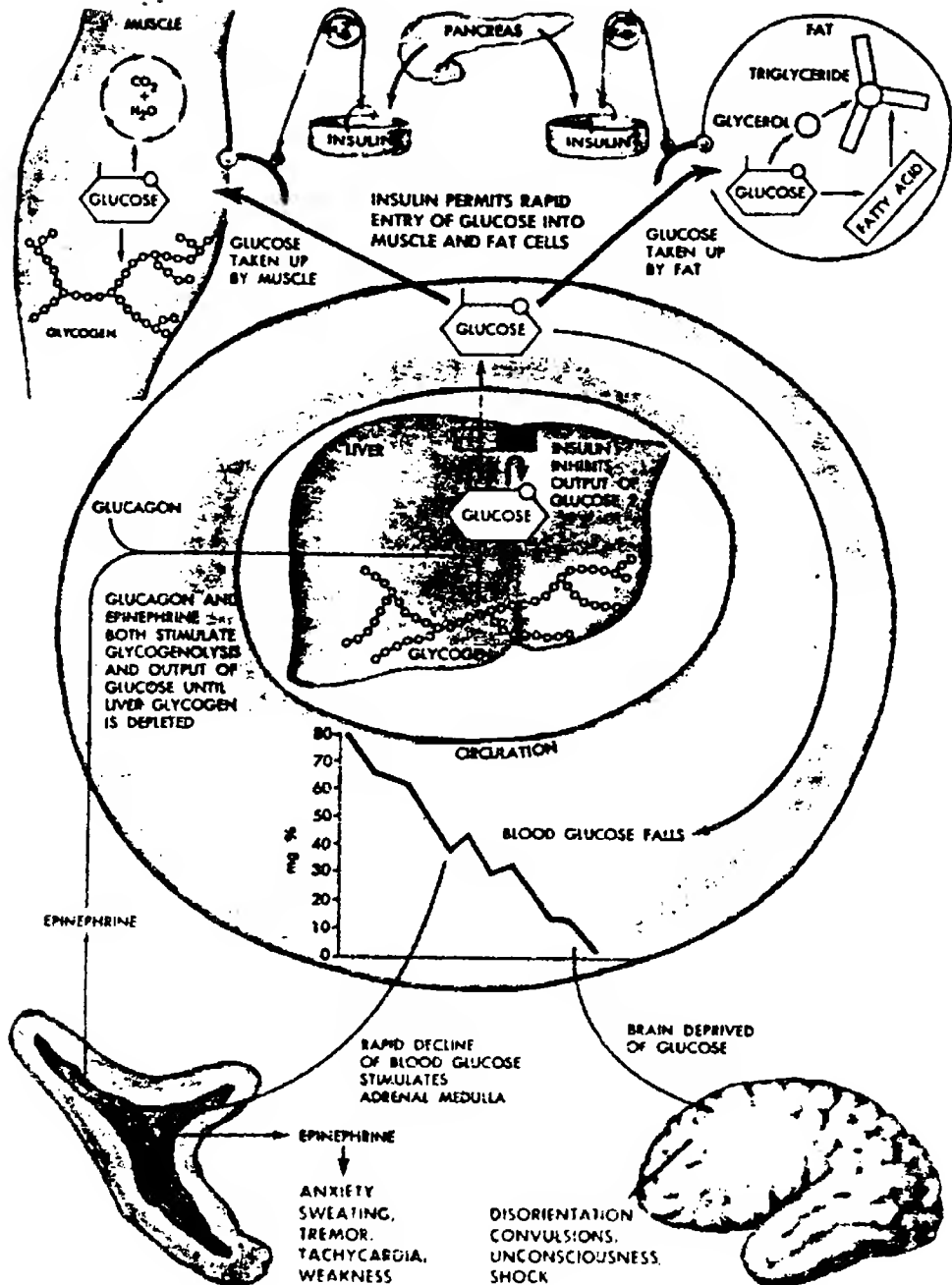
ولقد تم إقتراح وجود صورتين من المستقبلات التي تنظم عمل الإنسولين . ويفترض في الصورة الأولى سلوك الإنسولين مسلك حامل الرسالة الثاني (Second messenger) حيث يدخل الإنسولين إلي سيتوبلازم الخلية المستهدفة بعد إتصاله بمستقبله علي الغشاء الخلوي لتلك الخلية ليتفاعل مع بعض البروتينات الأخرى داخل الخلية محدثا التأثيرات البيولوجية المميزة للإنسولين وهو ما يوضحه الشكل التالي :



وتفترض الصورة الثانية أنه عندما يتصل الإيسولين بمستقبله على الغشاء الخلوي المستهدفة فإنه ينشط بعض الإنزيمات المرتبطة بهذا الغشاء أو البروتين الحامل للحلوكوز والذي يكون بدوره حامل رسالة ثاني (Second messenger) والذي يكون مسئولاً عن تنظيم بعض الاستجابات التمثيلية للميزة للإيسولين . إلا أن الطبيعة الكيميائية لهذه الرسالة الثانية غير معروفة على وجه التحديد فقد تكون يتبدل خاص . ويوضح الشكل التالي هذا الافتراض :



وللإنسولين تأثيرات بيولوجية يمكن تلخيصها في الشكل التالي :



من هذا الشكل يتضح أن للإنسولين تأثيرات بيولوجية خاصة يمكن أن نخصرها فيما يلي :

- (١) يساعد علي إحتراق الجلوكوز للحصول علي الطاقة اللازمة للجسم .
- (٢) يساعد علي تكوين الجليكوجين من الجلوكوز وتخزينه في الكبد والعضلات .
- (٣) يسبب نقص الفوسفات والبوتاسيوم في السرم نتيجة لتحويل الجلوكوز إلي جليكوجين
- (٤) يمنع تكوين الجلوكوز من الأحماض الأمينية في الكبد .
- (٥) يسبب نقص محتوى الدم من النيتروجين لبناء الأنسجة .
- (٦) يساعد علي بناء الدهون في الأنسجة الدهنية .

ويسبب نقص الإنسولين ظهور السكر في البول وهو ما يطلق عليه بمرض البول السكري (Diabetes mellitus) نتيجة لعدم مقدرة الجسم علي تحويل الجلوكوز الزائد إلي جليكوجين وتخزينه في الكبد والعضلات . فيتراكم كميات كبيرة منه في الدم أعلي من مقدرة الأنبيبات الكلوية علي إعادة امتصاصه من البول (أعلي من مستوي العتبة الكلوية أو الـ Renal threshold) مما يؤدي تسربه وظهوره في البول . وتنخفض كميات الجليكوجين في الكبد والعضلات والأنسجة الدهنية كثيرا إلي حد الانحاشي إذا لم يعالج نقص الإنسولين بحقنة بالكميات الفسيولوجية . وعندئذ يبدأ الجسم في إستعمال بروتين العضلات ثم الدهن المخزن في الأنسجة الدهنية وينتج عن ذلك نواتج تمثيلية سامة مثل الأسيتون وحمض Acetoacitic acid وحمض β - hydroxy buteric acid التي تؤثر علي الجهاز العصبي المركزي محدثة غيبوبة أو الـ coma . وتعتبر قلة إمداد الجهاز العصبي بالطاقة نتيجة نقص السكر من العوامل المحدثة للغيبوبة . ويؤدي تكرار النقص في مصادر الطاقة مع طول مدة هذا النقص وتعدد الإصابة بالغيبوبة إلي إضعاف الجهاز العصبي بشقيه المركزي والذاتي .

ويمكن تلخيص أهم التأثيرات البيولوجية لنقص الإنسولين في الشكل التالي :



ويجب أن نفرق بين مرض البول السكري الناتج عن نقص إفراز الإنسولين وبين مرضين آخرين يؤديان إلى ظهور السكر في البول ولكن يختلفان في المسبب وباقي الأعراض وهما.

(١) مرض البول السكري البرئ Diabetes innocent أو البول السكري الكلوي والذي ينتج عن عدم مقدرة الكلي علي حجز الجلوكوز من البول .

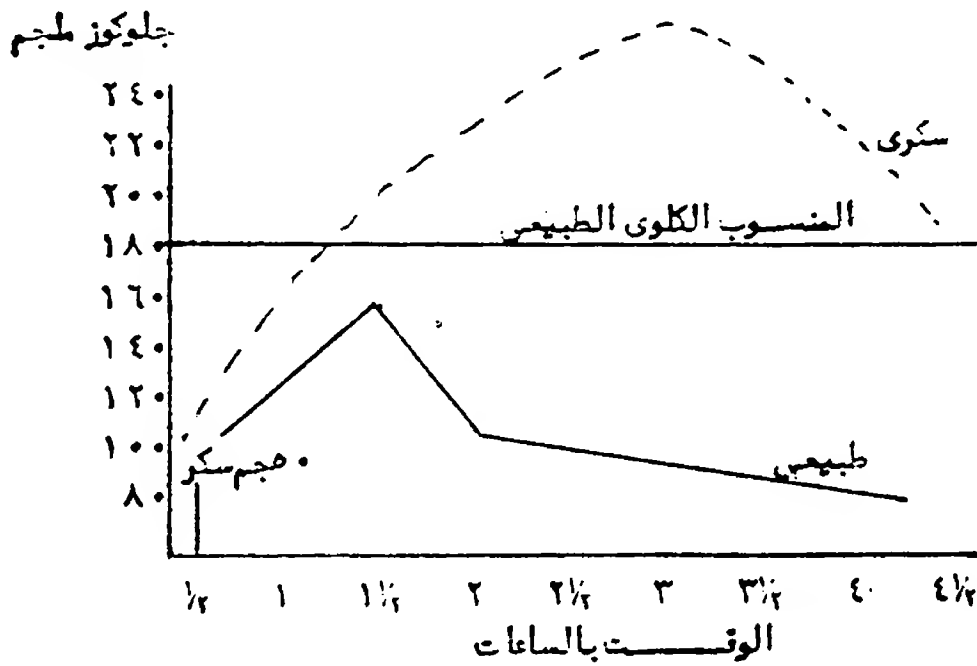
(٢) مرض البول السكري الكاذب أو مرض سلس البول النخامي Diabetes insipidus والذي يسببه نقص هرمون الـ (ADH) من النخامية العصبية مما يؤدي إلى تزايد إدرار البول الخالي من السكريات كبيرة قد تصل إلى ٢٠ لتر في الـ ٢٤ ساعة.

ويمكن تلخيص أهم أعراض نقص إفراز الإنسولين في الجدول التالي :

وجه المقارنة	النسج الدهني	العضلات	الكبد
الجليكوجين	ينخفض	ينخفض	ينخفض
الجلوكوز المنص	ينخفض	ينخفض	ينخفض
الأحماض الدهنية	ينخفض تكوينها	يزداد معدل الإستفاده منها ومن المواد الكيتونية في إنتاج الطاقة .	زيادة معدل الإستفاده منها واشكونة في النسج الدهني .
تحلل ثلبيات	زيادة تحللها وتسرّب الأحماض الدهنية في الدم	_____	زيادة تكوين المواد الكيتونية وظهورها في الدم .
الأحماض الأمينية	_____	زيادة تكوينها وانخفاض معدل تخليق البروتين	زيادة الإستفاده منها
الكربوهيدرات	_____	انخفاض معدل الإستفاده منها في إنتاج الطاقة .	زيادة تكوين الجليكوجين من المواد الغير كربوهيدراتية .
الجلوكوز	_____	_____	زيادة إفرازه
المواد الكيتونية	_____	_____	زيادة تكوينها

كشف إحتمال الجلوكوز : Glucose Tolerance Test

يجري هذا الإختبار للتعرف عما إذا كان الفرد طبيعيا أو مصابا بمرض البول السكري . ويعطي الفرد في هذا الإختبار ٥٠ جم من الجلوكوز تقدر نسبته في الدم في الحال ثم علي فترات كل نصف ساعة لمدة أربعة ساعات . كما يقدر في الوقت نفسه نسبة الجلوكوز في البول كما يكشف عن الأسيتون . ثم يرسم منحنى لنسبة الجلوكوز في الدم علي الفترات وللمدة المذكورة لتبين مريض السكر من الفرد الطبيعي كما يتضح من الشكل التالي:



العلاقات الهرمونية ومعدل إفراز الإنسولين :

تؤثر الكثير من الهرمونات علي فعل الإنسولين . ويختلف هذا التأثير باختلاف الهرمون . فبينما يكون تأثير البعض تعارضا فإن تأثير البعض الآخر يكون توافقيا . وقد تقع درجة النشاط البيولوجي للإنسولين في الجسم إما تحت تأثير كمية الإنسولين المفرزة أو تكون تحت تأثير الهرمونات الأخرى المتعارضة أو المتفقة معه في الفعل . وسنوجز فيما يلي أهم الهرمونات ذات العلاقة بالفعل البيولوجي للإنسولين :

(١) هرمون النمو :

يرفع الحقن بهرمون النمو من نسبة جلوكوز الدم مع زيادة في كمية الأجسام الكيتونية . ويصحب الإصابة بمرض تضخم الأطراف (Acromegaly) الناتج عن زيادة إفراز هرمون النمو الإصابة بمرض البول السكري . ويؤكد كل ذلك العلاقة بين هرمون النمو والإنسولين . ويتلخص تأثير هرمون النمو في هذا الصدد في أنه يشجع تحلل دهون الأنسجة الدهنية مما يسبب ارتفاع نسبة الأحماض الدهنية الحرة والمواد الكيتونية . كما يرفع تركيز جلوكوز الدم . نتيجة انخفاض معدل امتصاص الأنسجة له . مما يؤدي إلى ارتفاع كمية الجلوكوز الناتجة من تحول حليكوجين الكبد إلى جلوكوز .

وتبني تفسير ميكانيكية علاقة كل من الإنسولين وهرمون النمو في أنه بينما يسبب انخفاض نسبة جلوكوز الدم زيادة إفراز هرمون النمو نجد أن ارتفاع نسبة الجلوكوز والأجسام الكيتونية في الدم تزيد من إفراز هرمون الإنسولين . وعليه يمكن القول بأن كلا الهرمونين يمنع إفراز الآخر . فعند ارتفاع الجلوكوز في الدم بعد الأكل مباشرة يزداد إفراز الإنسولين ويقل إفراز هرمون النمو ويصبح تركيز كل من الإنسولين وهرمون النمو بعد الأكل قليل بدرجة تمكنهم من التأثير معا على عملية البناء البروتيني ويكون تأثيرهما توافقياً في تشجيع عملية تكسين البروتينات . وينخفض تركيز الإنسولين بعد الأكل بفترة فيزيد تركيز هرمون النمو . مما يؤدي إلى تحريك الدهون حيث يزيد تركيز الأحماض الدهنية التي تستخدم

في عملية الأكسدة مع تقليل درجة الاستفادة من الجلوكوز . ويؤدي ذلك عموماً إلى استمرار إمداد الجسم بالطاقة سواء أكان ذلك في أوقات الجوع أو الشبع .

(٢) هرمونات قشرة غدة فوق الكلية :

يرجع التأثير المؤدي إلى الإصابة بمرض البول السكري لبعض هرمونات قشرة غدة فوق الكلية (الجلوكوكورتيكويدات) إلى أنها تزيد من عملية الهدم البروتيني في الأنسجة فتزيد

كمية الأحماض الأمينية المتكونة في الكبد مع زيادة تسرب الجلوكوز في الدورة الدموية. وتعتبر كل هذه التأثيرات معاكسة لتأثير الإنسولين . كما تؤدي هرمونات القشرة أيضا إلى زيادة تخزين الجليكوجين في الكبد . ولذا فإنهم متفقون من هذه الوجهة مع الإنسولين .

(٣) هرمونات الغدة الدرقية :

يزيد الثيروكسين من معدل إمتصاص الجلوكوز في القناة الهضمية . كما يساعد علي تحلل جليكوجين الكبد إلى جلوكوز مما يؤدي إلى زيادة نسبة جلوكوز الدم . وبذا يكون للثيروكسين تأثير تعارضي لفعل الإنسولين .

(٤) الجلوكاجون :

يعارض الجلوكاجون فعل الإنسولين من النواحي التالية :

- (١) زيادة تحلل الجليكوجين .
 - (٢) زيادة تحلل ليبيدات الأنسجة الدهنية والكبد ويزيد من تركيز المواد الكيتونية.
 - (٣) زيادة تحلل البروتينات كما يزيد من الـ (cAMP) في الكبد
- ويعمل كل ذلك ما يؤديه الحقن بالجلوكاجون من الإصابة بمرض البول السكري .

(٥) الأدرينالين :

للأدرينالين تأثير مضاد لفعل الإنسولين إذ أنه يعمل علي :

- (١) زيادة الـ (cAMP) في الكبد .
- (٢) تنشيط تحول جليكوجين الكبد إلى جلوكوز مما يؤدي إلى إرتفاع جلوكوز الدم.
- (٣) يزيد تحلل جليكوجين العضلات وتكوين اللاكتات التي تمتص في الدم لتذهب إلى الكبد لتتحول إلى جليكوجين مرة أخرى .
- (٤) يشجع تحلل ليبيدات الأنسجة الدهنية .
- (٥) ينشط إفراز الإنسولين .

الهرمونات المعدية المعوية Gastrointestinal Hormones

مقدمة :

تعمل كل من المعدة والأمعاء (الدقيقة والغليظة) والكبد والخويصلة المرارية والبنكرياس كوحدة فسيولوجية مؤثرة علي هضم وامتصاص المواد الغذائية بالجسم . ولقد سبق أن ناقشنا هرمونات البنكرياس (الإنسولين والجلوكاجون) والآن سوف نتناول الهرمونات المعدية المعوية (GIH) Gastrointestinal hormones .

وتتكون الهرمونات المعدية المعوية من عائلة من المركبات عديدة الببتيدات يتم إنتاجها وإفرازها من خلايا صماء خاصة موجودة في المعدة والأمعاء الدقيقة والغليظة. وتنظم تلك الهرمونات العديد من الاستجابات البيولوجية الخاصة بكل من المعدة والأمعاء الدقيقة والإفرازات الهضمية الهرمونية لكل من الكبد والخويصلة المرارية . والتي تتعاون معا لتوفير الظروف المثلى اللازمة لهضم وامتصاص البروتينات والكربوهيدرات والدهون من الأمعاء . ويتم تنظيم الوظائف المعدية المعوية بواسطة علاقات هرمونية عصبية معقدة . كما توجد من الدلائل ما يشير إلي وجود إتصالات هرمونية عصبية بين المخ والقناة الهضمية والتي تعطي مستوي آخر من التكامل لتلك العمليات أو الوظائف الهضمية .

إعداد وامتصاص الغذاء :

تحتاج كل الحيوانات إمداد مستمر ومنتظم من الغذاء لتمكينها من مواجهة الإحتياجات الغذائية لأجسامها . تلك الإحتياجات التي يمكن تلخيصها فيما يلي :

١) الإمداد الكافي من الطاقة متمثلا في الكربوهيدرات والدهون والبروتينات لإمداد الجسم بالمواد العديدة لتوليد الطاقة التي لا غني عنها لعمليات التخليق الطبيعي وتحويلات وتعويض الأنسجة وتوليد الطاقة الميكانيكية المتمثلة في حركات العضلات والطاقة الكهربائية المتمثلة في

إحداث النبضات العصبية.

٢) الإمداد الكافي ببعض المواد والمركبات التي لا يستطيع الجسم تخليقها طبيعياً داخله مثل الأحماض الأمينية الأساسية والأحماض الدهنية والفيتامينات .

٣) الإمداد الكافي للأملاح بصفة عامة والنادر منها بصفة خاصة .

وعليه فيقصد بإصطلاح غذاء - مجموعة المواد الكيميائية التي تعطي للحيوان لحفظ الحياة . والتي تشمل البروتينات والكربوهيدرات والدهون والأملاح المعدنية والفيتامينات . ولا يعني تناول المواد الغذائية (swallowing) أنها أصبحت ملائمة للحيوان لحفظ حياته بل تصبح متاحة وتدخل الجسم عندما تترك التجويف المعوي فقط وتظهر في الدم والليمف بعد أن يتم هضمها وإمتصاصها . ويمكن إمتصاص بعض المواد مثل الأملاح المعدنية والأحماض الأمينية الحرة دون حدوث أي تغيرات في صورتها الكيميائية أو حدوث تغيرات طفيفة في تكوينها الكيميائي التي يتم تناولها عليه . ومن جهة أخرى - يوجد بعض المواد الغذائية الأخرى التي يلزم تعرضها للعديد من التحورات الطبيعية والكيميائية المكثفة علي صورتها الطبيعية التي تم تناولها عليه وذلك قبل دخولها داخل تيار الدم أو الليمف . وعليه فيجب أن تمر البروتينات والسكريات العديدة والدهون والفوسفوليبيدات بالعديد من عمليات التحلل إلى وحدات تكوينها الأولية من أحماض أمينية وسكريات أحادية وثنائية وأحماض دهنية وجلسرين علي التوالي قبل أن يمكن إمتصاصها بكفاءة في تيار الدم .

وتمثل كل من الخصائص الفيزيائية والكيميائية لمختلف المواد الغذائية مثل قابليتها للذوبان وشحنتها الكهربائية وكذا وحداتها التركيبية والروابط بينها مثل الأميد (amide) والجليكوزيد (glycoside) والإستر (ester) تحديات بيوكيميائية أمام الجهاز الهضمي يجب عليه حلها . وعليه فتتلخص مهمة الجهاز الهضمي في تجهيز الكتلة الغذائية المتناولة وتحويلها إلى صورة حزئية تستطيع أن تدخل الدورة من خلال عملية الإمتصاص.

وتشمل عملية الهضم تكامل معقد بين إنقباضات عضلية إرادية ولا إرادية وفعل عصبي سمبثاوي وغير سمبثاوي وإفراز هرمونات معدية ومعوية وغيرها من الهرمونات وتكوين وإفراز إنزيمات هضمية مثل الببسين (Pepsin) والتربسين (Trypsin) والكيموتربسين (Chymotrypsin) والأميلاز (Amylase) ... وغيرها . وكذلك عوامل هضمية أخرى مثل حمض الأيدروكلوريك المعدي وأيونات البيكربونات ومنظفات هضمية (digestive detergents) مثل أملاح الصفراء (Bile acids) . ويمكن لكل تلك العوامل معا من تجهيز الغذاء المتناول وتقديمه إلى جهاز الإمتصاص المعوي على صورته المثلى لإمتصاصه ويتم ذلك كله نتيجة التكامل الوظيفي بين الفم والمعدة والأمعاء الغليظة والدقيقة والبنكرياس والكبد والحوصلة المرارية (الصفراوية) .

وكنتيجة لعمليات النمو والتطور ظهرت العديد من الأنظمة الهرمونية وأصبح لها دورا في المشاركة في عمليات تنظيم الهضم والإمتصاص لمختلف المواد الغذائية . وتشمل تلك الأنظمة الهرمونية : الهرمونات المعدية المعوية (gastrointestinal hormones) هرمونات البنكرياس (الإنسولين والجلوكاجون) فيتامين (D) - الذي يعتبر من عوامل تنظيم عمل الهرمونات المنظمة للكالسيوم - بالإضافة إلى العديد من الهرمونات الأخرى التي وجد أن لها تأثيراتها على القناة المعدية المعوية لتنظيم عمليات هضم وإمتصاص الغذاء .

ملخص للهرمونات المعدية المعوية :

تلعب الهرمونات المعدية المعوية أدوارا رئيسية في كثير من الخطوات والعمليات المرتبطة بهضم وإمتصاص الغذاء. وتمثل الهرمونات الببتيدية الآتية الثلاثة هرمونات المعدية المعوية الرئيسية:

(١) هرمون الجاسترين (Gastrin) . (٢) هرمون السكرتين (Secretin) .

(٣) هرمون الكوليسستوكينين - بنكريوزيمين (CCK-PZ) Cholecystokinin-pancreozymin

و يلخص الجدول التالي تأثيرات الهرمونات المعدية المعوية على عمليات الهضم :

الهرمون	العامل الذي لاقراره	مكان تكوينه	دوره في عملية الهضم
الجابستين Gastrin	غدد المعدة	الغشاء المخاطي لمنطقة البواب	<ul style="list-style-type: none"> - يثير إفراز الحمض المعدى ويؤثر على البواب ليحلل غذا - يثير تعلق إفرازات الصفراء - يبطئ إحصاس الماء والإلكتروليتات في الأمعاء - يحدث إقباض العضلة المعصرة في المعدة والبلعوم - يحدث إقباض العضلة المعصرة الحرقية الأعمرية
السكرتين Secretin	حموضة مكونات الإثني عشر	الغشاء المخاطي للإثني عشر	<ul style="list-style-type: none"> - يثير الإفرازات البنكرياسية والاثني عشرية لإفراز الماء وأيونات اليكتروليتات - يبطئ الإفراز المعدى من الجابستين - يبطئ الحركة الدودية للمعدة - يثير إفراز البيلون والإسترون
كوليستوكينين - بنكريوزيمين Colecystokinin - Pancreozymin (KCC - PZ)	الكيموس الدهون الأحماض الدهنية	الغشاء المخاطي للإثني عشر	<ul style="list-style-type: none"> - يثير إفراز الإنزيمات من الإفرازات البنكرياسية مثل الأميلاز والليباز والبروتيناز - يثير إقباض وتقليص العضلة المرورية - يبطئ الإفرازات المعدية

ويوجد بالإضافة إلى تلك الهرمونات المذكورة في الجدول السابق العديد من الهرمونات الببتيدية التي يتم إنتاجها داخل القناة المعدية المعوية لها تأثيرات بيولوجية محددة مرتبطة بالعمليات الهضمية . ويمكن تلخيص فعل تلك الهرمونات والعوامل المؤثرة عليها وأماكن إنتاجها في الجدول التالي :

الهرمون	العامل المنبه لإفرازه	أماكن إفرازه	تأثيراته
Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP)	جلوكوز الفم والأحماض الأمينية	الغشاء المخاطي للإثني عشر	- يثبط إفراز البسين والحمض المعدي . - ينشط إفراز الإنسولين
Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP)	العصب الحائر	الغشاء المخاطي لإثني عشر	- تمدد الأوعية الشريانية وانخفاض الضغط . يزيد تدفق الدم الحشوي منع إفراز الحمض المعدي
Motilin	الوسط القلوي	الغشاء المخاطي لإثني عشر	- ينه النشاط الحركي للمعدة .
Neurotensin	_____	الفائفي illeum	- يثبط النشاط الحركي للمعدة .
Somatostatin	التنبيه الكهربى للعصب الحائر - الجاسترين	الخلايا العصبية في الأمعاء	- يظهر تأثيرات مثبطة لإفراز الهرمونات الآتية CCK - VIP - GIP - بخفض الانقباضات المعوية وانقباضات الحوصلة المرارية وتدفق الصفراء.
Entroglucagon	_____	الفائفي والقولون	- تأثيرات مختلفة على الخلايا المعوية

توزيع الخلايا المفرزة للهرمونات الهضمية داخل الجهاز المعدي المعوي البنكرياسي:

تتوزع العديد من الخلايا ذات الإفراز الهرموني خلال الغشاء المخاطي للمعدة والإمعاء الدقيقة والقولون . ولقد أمكن تمييز نوعين من الخلايا الأساسية بالطرق الهستولوجية العادية وبالصبغ بالفضة والكروم وهي :

(١) الخلايا القابلة للصبغ بالكروم (Enterochromaffin cells (ECC والتي توجد بشكل خفيف في الطبقة المخاطية للمعدة وبشكل كبير في الأمعاء الدقيقة والغليظة

(٢) الخلايا القابلة للصبغ بالفضة (AS) Argophyl cells

ويوجد كلا النوعين من الخلايا المذكورة إما بين قواعد الغدد المعوية المعدية الأخرى أو في المسافة الواقعة بين الصفيحة القاعدية (Middle lamina) وتجويف الأمعاء (Lumen) .

غير أنه أصبح من المعتقد نتيجة للحديث من الدراسات ونتيجة للصفات والوظائف

الهرمونية المعقدة لتلك الخلايا وجود حوالي ١٤ نوع من الخلايا داخل الجهاز المعدي المعوي البنكرياسي لها القدرة علي الإفراز الهرموني حيث تقوم تلك الخلايا بإفراز هرمونات الـ Gastrin , Motilin , Secretin , Cholecystokinin / pancreozymin , Somatostatin , GIP , VIP , Enkephalins , Insulin , PP

ولتلك الخلايا - في كثير من الحالات - سطح يحتوي علي أهداف دقيقة مواجهة

لفراغ المعدة أو الأمعاء تعطىها القدرة علي الإستجابة للمواد الكيميائية الموجودة في المحتويات

المعدية أو المعوية . ويبدو أن لمعظم تلك الخلايا المقدرة علي إنتاج هرمون بيتيدي واحد . إلا

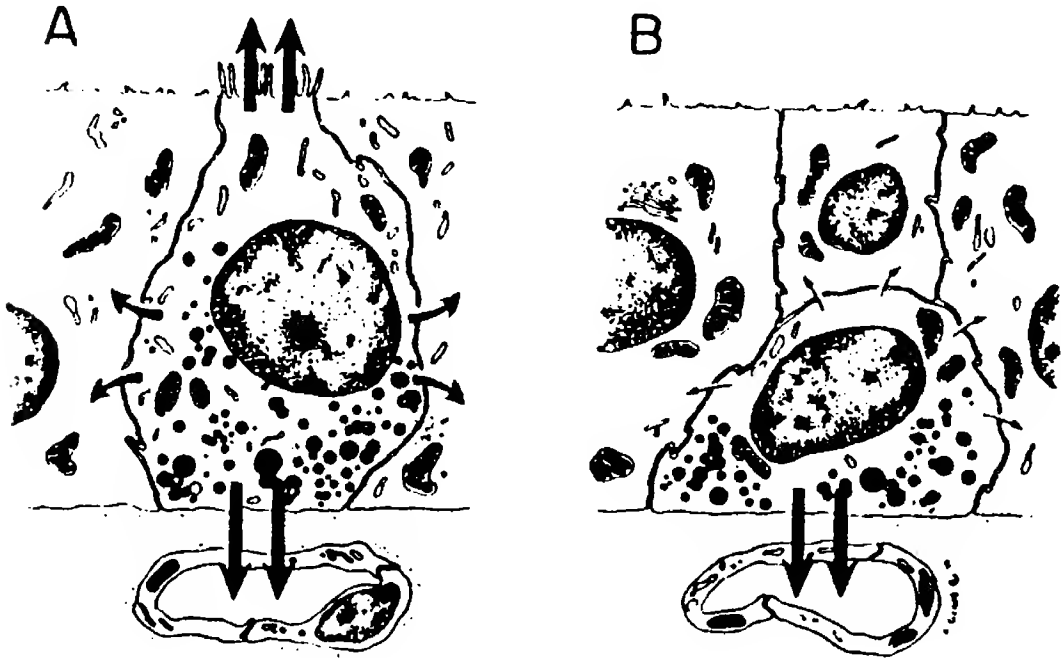
أن لها القدرة أيضا علي إفراز أمينات لها وظيفة حيوية (Biogenic amines) مثل الهستامين

(Histamine) و ٥ هيدروكسي تربتامين (5-OH-tryptamine) . ويمكن أن ينتقل الهرمونات

البيتيدية لتلك الخلايا إلي أماكن تأثيرها (إلي خلاياها المستهدفة their target cells) بإحدى

الطرق الثلاثة الآتية :

- (١) بطريقة صماء أي عن طريق تيار الدم دون وجود قنوات لنقلها .
- (٢) بالانتقال الجانبي Paracrine عن طريق الانتشار Diffusion من خلال السائل البين خلوي إلى الخلايا المجاورة لها .
- (٣) بواسطة الانتقال عن طريق الإفراز الخارجي Exocrine لدفع وإفراز المحتوي الهرموني داخل التجويف المجاور للخلايا المفرزة كما هو الحال في المعدة أو الأمعاء .
- وعليه - فكما هو موضح بالشكل التالي - فإن الخلايا الصماء في المعدة أو الأمعاء إما أن تكون مفتوحة ناحية تجويف المعدة أو الأمعاء (الخلية A في الشكل) أو مقفولة (الخلية B في الشكل) . فالخلايا المقفولة (مثل خلايا البنكرياس) ليس لها القدرة علي صب محتوياتها الهرمونية داخل التجويف المعدي أو المعوي . بل توجد بعض تلك الخلايا في الأعصاب والعقد العصبية الموجودة علي جدار المعدة أو الأمعاء مما يتيح لها المقدرة علي إفراز هرموناتها كاستجابة لأي تنبيه عصبي .



ولقد أشار Pears ورفاقه أن لكل من الخلايا الصماء والخلايا العصبية ذات القدرة علي إنتاج الهرمونات الببتيدية نفس الصفات التركيبية والكيمائية الخلوية (cytochemical) والكيمائية الحيوية (biochemical) وإنها جميعا تنشأ من الإكتودرم العصبي neural ectoderm

التوافق بين إفراز الهرمونات المعدية المعوية البنكرياسية :

Coordination of Gastro - Entero - Pancreatic Release :

يبين الجدول التالي تقسيم الخلايا المفرزة للهرمون في الأنسجة المعدية المعوية الكبدية والتوزيع التشريحي لها :

Hormone product	Cell designation	Stomach			Small intestine		Large intestine
		Pancreas	Oxyntic, cardiac	Antral	Upper	Lower	
5-Hydroxytryptamine	EC	-	-	+	+	-	-
Somatostatin	D	-	-	+	-	-	-
Pancreatic polypeptide	PP	-	-	-	-	+	-
Glucagon	A	-	-	-	-	-	-
Insulin	B	-	-	-	-	-	-
Unknown	X	-	-	-	-	-	-
Gastrin	G	-	-	+	-	-	-
Secretin	S	-	-	-	+	-	-
Cholecystokinin	CCK	-	-	-	-	-	-
GIP	K	-	-	-	+	-	-
Neurotensin	N	-	-	-	-	+	-
GLI	L	-	-	-	-	+	-

وكما هو واضح من الجدول - يمكن إفراز عديد من الهرمونات المعدية المعوية من الخلايا المنتجة لها كنتيجة لحدوث تنشيط لعملية هضم وإمتصاص المواد الغذائية داخل المعدة والإثني عشر . وعليه فتعتبر المعدة كمركز رئيسي لتنظيم توافق عمليات الهضم .

وعليه فيمكن افتراض أن مجرد تناول الغذاء هو إشارة البدء في إفراز الهرمونات المعدية المعوية البنكرياسية . فيؤدي تناول المواد الكربوهيدراتية إلى إفراز الـ (GIP) إختصارا للإسم Gastric Inhibitory Polypeptide والإنتروجلوكاجون (Entroglucagon) بينما ينبه تناول المواد الدهنية إفراز الـ (CCK) والـ (GIP) والنيوروتنسين (Neurotensin) وربما الموتيلىن (Motilin) . ويعتقد أنه ليس للإمتصاص الخلوي لنواتج الهضم أي دور في تنبيه الإفراز الهرموني طالما يحدث هذا التنبيه خلال ١٥ دقيقة من تناول الغذاء . ولقد أدى ذلك إلى الاعتقاد بأنه قد يكون للهرمونات المعدية أو لعوامل إفرازها تأثير كإشارة منظمة لإفراز الهرمونات من خلال المعى الصائم (Jejunum) أو اللفائفي (Ileal) وكذلك البنكرياس . وهو ما تؤكدته نتائج البحوث الأخيرة من إمكان عزل بروتين مفرز للجاسترين *Gastertin - releasing protein* من الجزء القاعدي للمعدة .

وقد يكون لإفراز الهرمونات المعدية المعوية البنكرياسية دور مشترك في نقل الإشارات العصبية من المخ إلى الأمعاء . فمن المعروف أنه يمكن إفراز ببتيدات المخ مثل السوماتوستاتين (Somatostatin) (١٤ حمض أميني) والنيوروتنسين (Neurotensin) (١٣ حمض أميني) من خلايا الموجودة في المعدة والأمعاء . كما أمكن إثبات وجود هرمون الـ (CCK) في المخ والذي يعتقد أن له دور في تنظيم وزن الجسم والشعور بالشبع أو الإمتلاء (Satiety).

التركيب الكيميائي والتخليق الحيوي للهرمونات المعدية المعوية :

كما سبق أن نوهنا - فإن كل الهرمونات المعدية المعوية هي في طبيعتها الكيميائية عبارة عن مركبات عديدة الببتيد . ويتج كل واحد منها من خلية صماء معينة . وتنتشر كل تلك الخلايا في المعدة والأمعاء الدقيقة والغليظة . ولقد أمكن إكتشاف تلك الهرمونات أثناء البحث عن العوامل الفسيولوجية المنظمة لإفراز ونشاط القناة الهضمية .

ولقد أمكن إيجاد ثلاثة هرمونات معدية معوية مميزة - حتي عام ١٩٩٥ - هي :

الجاسترين (Gastrin) والسكرتين (Secretin) والكوليسستوكينين — بنكريوزيمين (CCK - PZ) Cholecystokinin - pancreozymin بالإضافة إلى عدد كبير من المواد الببتيدية الأخرى والتي أمكن عزلها من القناة المعدية المعوية . كما أمكن عزل بعض منها مثل البومبسين (Bombesin) والسيربولين (Cerulein) من جلد بعض البرمائيات . ولقد أصبح من الثابت الآن نتيجة للمقارنة بين الأنشطة البيولوجية والتناظر في تنابع الأحماض الأمينية لتلك الهرمونات وجود مساحة عريضة من التداخل بين الهرمونات المعدية المعوية .

التركيب الكيميائي للهرمونات المعدية المعوية :

(١) الجاسترين — Gastrin :

لقد تمكن جريجوري وآخر (Gregory and Tracey) عام ١٩٦٤ من عزل وتنقية نوعين من الجاسترين (Gastrin I) and (Gastrin II) من الجيب المعدى المخاطي في الضفدعة (antrum of frog gastric mucosa) وبلغ وزنه الجزيئي ٢١٠٠ . وكلتا الصورتين من الجاسترين عبارة عن عديد الببتيد مكون من ١٧ حمضا أمينيا في سلسلة واحدة مستقيمة . ويختلف الـ (Gastrin II) عن الـ (Gastrin I) في أحتوائه على كبريتات كحولي على الحمض الأميني التيروسين عند الموضع ١٢ في السلسلة . ولقد أمكن عزل الجاسترين من الكلاب والقطط والبقرة والأغنام والإنسان وصنف على أنه بيتيد يحتوي على ١٧ حمضا أمينيا يختلف فيما بين تلك الأجناس في ١ : ٢ من الأحماض الأمينية عند المواقع ٥ و ٨ و ١٠ على السلسلة الببتيدية . ويتطلب حدوث الاستبدالات تغيير قاعدة نتروجينية مفردة في الشفرة الوراثية الثلاثية لكل إستبدال .

وكما هو الحال في العديد من الهرمونات الببتيدية فإنه أمكن تعيين العديد من أجناس الجاسترين المختلفة في تكوينها الكيميائي في الدم بالاستعانة بتقديرات المناعة الإشعاعية (RIA) لعينات من السرم ويمكن تلخيص صفاتها البيوكيميائية في الجدول التالي :

الأجناس الجزئية	الوزن الجزئي	عدد الأحماض الأمينية	نسبه في بلازما الدم (صائم)	فاعليته النسبية داعل الجسم	فترة نصف العمر بالدقيقة
Big Big	١٠ر٠٠٠	٨٣	٧٥	—	٩٠
Big	٣ر٩٠٠	٣٤	١٥	٢٠ : ١٠	١٦
Little	٢ر١٠٠	١٧	١٠	٩٠ : ٨٠	٣
Mini	١ر٧٠٠	١٤	١	—	٢

ولم يتم تحديد الأهمية الفسيولوجية لتلك الأجناس المختلفة من بيتيدات الجاسترين . والـ Big Gastrin هو السائد في الدم بينما يسود النوع الـ Little المحتوي علي ١٧ حمض أميني في الطبقة المخاطية لمنطقة البواب في المعدة . ويعتقد أنه العامل المسئول عن تنبيه الخلايا المجاورة لإفراز حمض الإندروكلوريك المعدي .

وتعتبر النهاية الكربوكسيلية (C) المكونة من الببتيد الرباعي $H_2N - Trp - Met - Asp - Phe - CONH_2$ هو الجزء الصغير ذو المقدرة علي إكساب الجاسترين معظم تأثيراته البيولوجية . ويؤدي إزالة هذا الجزء إلي إبطال تأثيره البيولوجي . وتتماثل النهاية الكربوكسيلية (C) للجاسترين المكونة من الببتيد الخماسي مع نظيره الموجود في هرمون الـ (CCK - PZ) .

ولقد تم أخيراً تحديد التابع الجيني للجاسترين . ويمثل الجاسترين من النوع الـ Big - علي ما يبدو - مركب طلبعي للجاسترين (Progastrin) ويذكرنا هذا بميكانيكية التخليق الحيوي وإفراز الهرمونات الببتيدية الأخرى مثل طليع الإنسولين (Proinsulin) و طليع الجلوكاجون (Proglucagon) و طليع الجاردرقية (Proparathyroid) و طليع الأوبيوم لانوكورتين (Proopiom - lanocortin) .

ويتكرر تتابع الليسين (lys - lys) في تركيب ال Big حاسترين في المواقع ١٨ و ١٩ ويمثل تكرار هذا الحمض الأميني إشارة أو مكان حدوث إنشطار لهذا المركب الطبيعي في الوقت الذي يتم فيه إفراز الجاسترين . ويعتبر إفراز الجاسترين من الجيوب المعدية من العمليات المعقدة حيث يشمل تكامل تأثير نظامين :

(١) تنبيه مباشر لخلايا (G) المفرزة له بواسطة الببتيدات والأحماض الأمينية وعلى الأخص الأحماض الأمينية العطرية (aromatic amino acids) الموجودة في فراغ المعدة والذي قد يضاد تأثيره بخفض درجة ال (pH) داخل المعدة .

(٢) تنبيه عصبي من العصب الحائر وتأثيرات غير كولينية (non cholenergic) أو غير حارسبمناوية . والتي تشمل الانتقال الببتا أدرينية (β -adrenergic) والبومبسين (Bombesin) ويمكن تثبيط ذلك بواسطة السوماتوستاتين (Somatostatin) من الخلايا المجاورة .

و يلخص الجدول التالي العوامل المؤثرة على إفراز الجاسترين :

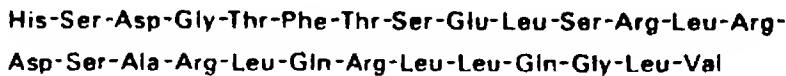
طريقة التوصيل	عوامل التنبيه	عوامل الشيط
الفراغ المعدني	الببتيدات - الكايسيوم - الأحماض الأمينية	الحموضة (pH أقل من ٣)
الإفراز الجانبي	Bombesin	Somatostatin
عصبي	β - adrenergic - Cholenergic	---
الدورة الدموية	إينفرين	Somatostatin - Secretin - GIP - Calcitonin - Glucagon

ولقد تم عزل ببتيد مفرز للجاسترين - سمي (GRP) Gastrin - Releasing Peptide - من معدة

الخنزير - لم يمكن حتي الآن معرفة دوره الفسيولوجي - يتكون من ٢٧ حمض أميني في سلسلة بيتيدية مستقيمة يتشابه في تركيبه جزئيا مع البومبسين Bombesin .

(٢) السكرتين Secretin :

وهو أول هرمون تم إكتشافه حيث أشار Bayliss وآخر عام ١٩٠٢ إلي وجود مادة في المستخلصات الحامضية للإثني عشر يؤدي حقنها في الدم إلي زيادة إفراز أيونات البيكربونات والماء من البنكرياس . ولقد تمكن Jarpes وآخر من عزل السكرتين من إثني عشر الخنزير . وتم تحديد تتابع الأحماض الأمينية فيه . ويتكون السكرتين من ٢٧ حمض أميني في سلسلة مستقيمة تحتوي علي أميد (amid) وهو ما يصوره الشكل التالي :



ويتشابه الجزء من تتابع الأحماض الأمينية من ١٤ : ٢٧ في تركيب السكرتين مع مثيله الموجود في حلوكاجون البنكرياس. وعلي العكس مما هو حادث في الـ (CCK - PZ) والجاسترين فإن كل تتابع الأحماض الأمينية الـ ٢٧ المكونة للسكرتين تعتبر لازمة لإظهار تأثيراته البيولوجية ولا زالت المعلومات المتاحة والتي تشرح الخطوات المختلفة المؤدية إلي إفراز السكرتين من خلايا (S) الموجودة في الطبقة المخاطية للإثني عشر قليلة جدا . غير أن أيونات الإيدروجين تعتبر هي المنبه الوحيد - المعروف حتي الآن - والمسئول عن إفراز السكرتين من خلايا (S). ويتم إفراز السكرتين عند درجة pH ٥.٤ . غير أنه نادرا ما تنخفض درجة الـ pH في فراغ الإثني عشر عن ٥.٤ وعليه فإنه من الصعب تحديد العوامل المنبهة لإفراز السكرتين أو تطوير فهم أهميته الفسيولوجية في الوقت الراهن . وتبلغ فترة نصف العمر للسكرتين ٣ : ٤ دقائق . وتلعب الكلية - علي ما يبدو - الدور الرئيسي في تثبيط نشاط السكرتين .

٣) الكوليستو كينين - بنكريوزيمين :

Cholecystokinin - Pancreozymin (CCK - PZ) :

لقد تم إكتشاف الـ (CCK - PZ) عام ١٩٢٨ بواسطة Ivy وآخر كمادة تسبب عند إفرازها في الدم تنبيه إنقباض الحوصلة المرارية . ولقد بين Harper وآخر عام ١٩٤٤ إحتواء مستخلصات الأنسجة المعوية للخنزير علي مادة منفصلة ومميزة عن السكرتين لها القدرة علي تنبيه الجيوب البنكرياسية علي إفراز أعداد كبيرة من الإنزيمات المحللة للبروتينات ولقد أظهرت نتائج دراسات Jarpes وآخر عام ١٩٦٦ علي أن لتلك المادة صفات تجمع ما بين كل من الـ (CCK) والـ (PZ) . وعليه ورغبة في الاختصار ولأنه قد تم إكتشاف الـ (CCK) قبل الـ (PZ) فإنه يشار إليهما معا بالـ (CCK - PZ) وقد يشار إليهما بـ (CCK) فعند ذكرا الـ (CCK) فإن المقصود به أنه يشمل خصائص كل من الـ (CCK) والـ (PZ) . ولقد تم عزل الـ (CCK) من أنسجة الإثني عشر والمعوي الصائم للخنزير . حيث يحتوي علي سلسلة واحدة مستقيمة من ٣٣ حمض أميني (CCK - 33) في تتابع كما يلي :

Tyr-Ile-Gln-Gln-Ala-Arg-Lys-Ala-Pro-Ser-Gly-Arg-Val-
Ser-Met-Ile-Lys-Asn-Leu-Gln-Ser-Leu-Asp-Pro-Ser-His-
Arg-Ile-Ser-Asp-Arg-Asp-Tyr*-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂

ويوجد شكل تركيبى آخر للـ (CCK) يحتوي علي بيتيد سداسي إضافي ليكون مركب (CCK - 39) والذي يحتوي علي (Arg - Lys) عند الموضعين ٣٤ - ٣٥ مما يعطي إنطبعا في أن يمثل المركب (CCK - 39) مركبا وسطيا ينتج أثناء خطوات التخليق الحيوي للـ (CCK - 33) . وأخيرا أمكن تمييز وجود (CCK - 58) تحت بعض الظروف . وتنحصر كل الأنشطة الفسيولوجية للـ (CCK) في البيتتيد السباعي المكون من

الأحماض الأمينية من ٧:١ حيث أنها أكثر نشاطا من كل من الـ (CCK-33) أو الـ (CCK-39) بمرتين إلى ثلاثة مرات .

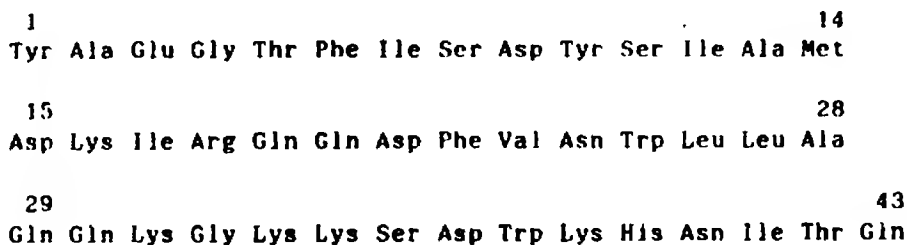
ويتم تنشيط إفراز الـ (CCK) من الخلايا الصماء للإثني عشر بواسطة الأحماض الدهنية الحرة وليس بواسطة الجلوسريدات الثلاثية كما يتم هذا التنشيط بواسطة بعض الأحماض الأمينية وأيونات الإيدروجين . إلا أنه لم يتم حتي الآن الوقوف علي طبيعة حدوث هذا الإفراز ويتم انشطار كل من الـ (CCK-33) و الـ (CCK-39) لتكوين الـ (CCK - 12) والذي يتحول ببطء إلى (CCK - 8) . وتبلغ فترة نصف العمر لـ (CCK) أقل من ٤:٣ دقائق . ويعتبر إكتشاف الـ (CCK) في الأنسجة الشوكية من الملاحظات الأخاذة . ويمكن أن يعمل الـ (CCK) المخي كناقل عصبي .

بعض الهرمونات المعدية المعوية الأخرى :

(١) عديد الببتيد المشط المعدي المعوي :

Gastrointestinal Inhibitory Polypeptide (GIP) :

لقد تم عزل الـ (GIP) من الإثني عشر واللفائفي الصائم للخنزير . وهو عبارة عن عديد ببتيدي مكون من ٤٣ حمض أميني في سلسلة مستقيمة واحدة كما في الشكل التالي :



ولقد أمكن تعريف الـ (GIP) كمادة لها القدرة علي تثبيط إفراز البيكربونات والبيسين من المعدة بالإضافة إلي تنشيط النشاط الحركي للمعدة . ويعمل الـ (GIP) علي تنبيه إفراز الإنسولين في الفئران والكلاب والإنسان . ويتم تنبيه إفراز الـ (GIP) نتيجة تناول الطعام والجلوكوز بينما

يتم تثبيطه بواسطة كل من الإنسولين والجلوكاجون .

٢) الببتيد المعوي المنشط للأوعية الدموية :

Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) :

عرف الـ (VIP) عام ١٩٧٠ علي أنه ذو تأثير جانبي يسبب إنبساط الأوعية الدموية . ويتكون من سلسلة مستقيمة من ٢٩ حمض أميني في تتابع يبينه الشكل التالي والذي يبين أيضا مناطق تطابق أو تماثل تتابع الأحماض الأمينية فيه وفي كل من السكرتين والجلوكاجون والـ (GIP):

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
VIP	His	Ser	Asp	Ala	Val	Phe	Thr	Asp	Asn	Tyr	Thr	Arg	Leu	Arg	
SECRETIN	His	Ser	Asp	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	
GLUCAGON	His	Ser	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	
GIP	Tyr	Ala	Glu	Gly	Thr	Phe	Ile	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Ala	Met	
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
VIP	Lys	Gln	Met	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Leu	Asn	Ser	Ile	Leu	AsnNH ₂	
SECRETIN	Asp	Ser	Ala	Arg	Leu	Gln	Arg	Leu	Leu	Gln	Gly	Leu	ValNH ₂		
GLUCAGON	Asp	Ser	Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr
GIP	Asp	Lys	Ile	Arg	Gln	Gln	Asp	Phe	Val	Asn	Trp	Leu	Leu	Ala	Gln

ويوجد الـ (VIP) بشكل واسع في كل من الجهازين المعوي والعصبي للعديد من

الثدييات والحيوانات الدنيئة. وتشمل التأثيرات البيولوجية للـ (VIP) علي ما يأتي :

- ١) إيقاف إفراز الحمض المعدي .
- ٢) تنبيه الإفراز المعوي من الماء والأيونات .
- ٣) تثبيط توارد الدم الحشوي .
- ٤) تنبيه إنتاج الـ (cAMP) في العديد من الأنسجة .

و يلخص الجدول التالي التأثيرات البيولوجية الأخرى للـ (VIP) :

مكان تأثيره	بيان التأثير
الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular sys.	إنسباص الأوعية الطرفية والحشوية والتاجية والمخية وخارج الجمجمة إنخفاض ضغط الدم - تأثيرات عضلية متوسطة .
الجهاز التنفسي	إنسباص الحويصلات او الشعب التنفسية - زيادة التهوية - تنبيه نشاط إنزيم Adenylate cyclase .
الجهاز الهضمي : البلعوم المعدة البنكرياس والكبد الحوصلة المرارية الأمعاء الدقيقة والغليظة	إنسباص العضلة العاصرة السفلى إنسباص العضلات الناعمة في القاع - وقف إفراز البسين والحمض المعدي . تنبيه إفراز الماء والبيكربونات (مشابه لفعل السكرتين) - زيادة تدفق الصفراء . إنسباص العضلات الناعمة - تثبيط التأثير المتقبض للـ CCK - PZ تثبيط الإمتصاص - تنبيه إفراز الماء والأيونات - إنسباص العضلات الناعمة للقولون - تنبيه نشاط الـ adenylate cyclase .
التمثيل الغذائي	ينبه إنحلال الجليكوجين والليبيدات مع زيادة جنوكوز الدم - زيادة نشاط إنزيم الـ adenylate cyclase .
الوظائف الصماء البنكرياس النخامية والهيپوثالاماس غدة فوق الكلية	إفراز الإنسولين والسوماتوستاتين Somatostatin . تنبيه إفراز البرولاكتين وهرمون النمو وهرمون LH . يعطي تأثير مشابه للـ ACTH حيث ينبه تخليق الإسترويدات - يزيد من نشاط إنزيم الـ adenylate cyclase
الجهاز العصبي	تنبيه إنفعالي لخلايا قشرة المخ والحبل الشوكي - يسبب ارتفاع الحرارة - ينبه نشاط إنزيم الـ adenylate cyclase .

ويتم تنبيه الـ VIP بواسطة تنبيه العصب الحائر . ولقد أمكن تحديد مستقبلات الـ

VIP في مناطق معينة من القناة المعدية المعوية والمخ .

٣) الموتيلين Motilin :

لقد تم عزل الموتيلين بواسطة Brown ومساعديه عام ١٩٧٣ . وهو يتكون من ٢٢ حمض أميني في تتابع يبينه الشكل التالي :

PHE-VAL-PRO-ILE-PHE-THR-TYR-GLY-GLU-LEU-GLN
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11

-ARG-MET-GLU-GLU-LYS-GLU-ARG-ASN-LYS-GLY-GLN
12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22

ويختلف تتابع الأحماض الأمينية في الموتيلين كلية عن تتابعها في باقي الهرمونات المعوية المعروفة . ويعتقد أن للموتيلين دور في تنظيم حركة الأمعاء الدقيقة أثناء الصيام . ويتم إفرازه من الخلايا الصماء (EC) الموجودة بالإثني عشر بطريقة دورية كل ١٢ ساعة تقريبا . ولا تتزامن أو ترتبط تأثيرات الموتيلين بتناول الغذاء بل ترتبط بالصيام . ويعتقد أن الموتيلين يزيد من حركة الغذاء المهضوم استعدادا لتناول الغذاء التالي . ولا يزال دور الموتيلين الفسيولوجي غير واضح حتي الآن .

٤) عديد الببتيد البنكرياسي (PP) Pancreatic Polypeptide :

يتكون الـ (PP) من ٣٦ حمض أميني . ويسدو أنه ينبه الإفراز المعدي من حمض الأيدروكلوريك وإنزيم الببسين . كما يعمل أيضا كعامل إمتلاء . ويفرز الـ (PP) بعد تناول غذاء بروتيني . وتنتشر الخلايا المفرزة له بتركيزات منخفضة خلال الإثني عشر وجزر لانجرهانز بالبنكرياس . وقد سبق لنا بيان تتابع الأحماض الأمينية في جزيء الـ (PP) للأبقار والإنسان والأغنام والخنازير والدواجن عند كلامنا عن البنكرياس

وعلى الرغم من وجود عوامل كثيرة منبهة لإفراز ال (PP) وإحتفاظه بتركيزات عالية في البلازما طوال الفترة التي تلي تناول الغذاء إلا أن المعلومات التي تتعلق بتأثيراته البيولوجية لا زالت قليلة وغير واضحة حتى الآن .

(٥) الإنتروجلوكاجون أو جلوكاجون الأمعاء **Entroglucagon** :

وهو مركب بروتيني يمكن إستخلاصه من القناة المعدية المعوية . وهو يظهر نشاط مناعي معاكس للإجسام المضادة المحضرة ضد الجلو كاجون البنكرياسي النقي . ويبدو أن جلو كاجون الأمعاء وزن جزيئي أكبر من جلو كاجون البنكرياس . ولا زال الدور الفسيولوجي لجلو كاجون الأمعاء (الإنتروجلوكاجون) غير معلوم حتى الآن .

الببتيدات المستخرجة من جلد البرمائيات والتي لها تأثيرات الهرمونات المعوية :

يحتوي جلد البرمائيات على أربعة أقسام من الببتيدات النشطة بيولوجيا هي :

- 1) Bombesin - like peptide
2) Physaelamin - like peptide
3) Coerulein - like peptide
4) Brodykinin - like peptide

ولقد درس قسم ال Bombesin - like peptide بطريقة مكثفة منذ إكتشاف تأثيراتها

الفعالة علي القناة المعدية المعوية . وهي عبارة عن بيتيدات تحتوي علي ١٤ حمضا أمينيا توجد

Bombina bombina and Bombina variegata في جلد جنسين من الضفادع وهما

بتركيز يبلغ ٢٠٠ : ٧٠٠ ميكروجرام / جرام وزن رطب ويمثل الشكل التالي تتابع الأحماض
الأمينية فيها .

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Bombesin	Pyroglu	Glu	Arg	Leu	Gly	Asn	Gln	Trp	Ala	Val	Gly	His	Leu	Met-NH ₂
Alytesin	Pyroglu	Gly	Arg	Leu	Gly	Thr	Gln	Trp	Ala	Val	Gly	His	Leu	Met-NH ₂
Ranatensin				Pyroglu	Val	Pro	Gln	Trp	Ala	Val	Gly	His	Phe	Met-NH ₂
Litorin					Pyroglu	Gln	Trp	Ala	Val	Gly	His	Phe	Met-NH ₂	

ويشبه Alytensin , ranatensin and litorin من الناحية التركيبية الـ Bombisin وهي جميعا توجد في جلد الضفادع أيضا .

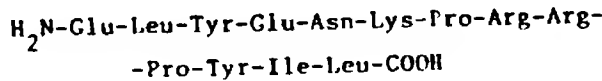
وتتلخص التأثيرات البيولوجية للـ Bombisin في تنبيه إفراز الجاسترين والحمض المعدي كما يسبب إنقباض الحويصلة المرارية بالإضافة إلى تأثيراته خارج القناة المعوية المعوية والتي تشمل رفع ضغط الدم نتيجة إنقباض عضلات الأوعية الدموية . وإنقباض العضلات الناعمة . وتأثيرات مانعة لإدرار البول (Antidiuretic) .

وهناك قسم آخر من الببتيدات المستخرجة من جلد الضفادع تشمل الـ Coerulein وهو بيتيد مكون من ١٠ أحماض أمينية والـ Phyllocaerulein وهو بيتيد مكون من ٩ أحماض أمينية وكلاهما تم إستخراجه من ضفادع الأشجار الإستوائية Hyla caerulea وللـ Caurulein تأثيرات مشابهة للـ (CCK) حيث أن لها فاعلية في تنبيه إنقباض الحويصلة المرارية

: Brain - Gut peptides بيتيدات المخ والقناة الهضمية

(١) النوروتنسين Neurotensin :

لقد أمكن عزل وتحديد تتابع الأحماض الأمينية في تركيب النوروتنسين Neurotensin المستخرج من هيوثالاماس الأبقار وأمعاء الإنسان وكلها مكونة من ١٣ حمض أميني بتتابع كما هو مبين فيما يأتي :



وتتعدد تأثيرات النوروتنسين حيث تشمل :

- (١) إنبساط الأوعية الدموية وخفض ضغط الدم .
- (٢) إنقباض قاع المعدة (Fundus) واللفائفي . وإنبساط الإثني عشر . وزيادة إفراز الجاسترين .
- (٣) زيادة إفراز الإنسولين والجلوكاجون من البنكرياس .

٤) إنخفاض درجة حرارة الجسم وزيادة إفراز هرمونات Prolactin , GH , FSH , LH, ACTH
إلا أن ميكانيكية تأثيرات النيوروتنسين غير معروفة حتي الآن . وتبلغ فترة نصف
العمر له حوالي دقيقة واحدة .

٢) السوماتوستاتين Somatostatin :

وهو بيتيد مكون من ١٤ حمض أميني يتتابع سبق أن بيناه عند الكلام عن هرمون
النمو . وتتوزع الخلايا الصماء التي تفرز السوماتوستاتين بشكل واسع في المعدة والأمعاء .
ويتم إفرازه من النهايات العصبية في المعدة والأمعاء . ويحدث هذا البتيد معظم تأثيراته علي
الخلايا المجاورة لأماكن إفرازها حيث يقوم بتثبيط كل من GIP , VIP , CCK بالإضافة الي
السكرتين Secretin . كما يعمل علي خفض الانقباضات المعوية . وتبلغ فترة نصف العمر
له حوالي ١ : ٣ دقائق .

التأثيرات البيولوجية والجزيئية للهرمونات المعدية المعوية :

أولا : الإفراز المعدي :

تفرز الخلايا الجدارية للمعدة محلول يحتوي علي ١٠٠ مول من حمض الأيدروكلوريك
و ٧ مللمول من كلوريد البوتاسيوم وآثار من إلكتروليتات أخرى . ويبلغ تركيز أيونات
الإيدروجين مليون مرة أعلي من تركيزه في بلازما الدم . ويتأثر إفراز الخلايا الجدارية للمعدة
لحمض الأيدروكلوريك بمؤثرات صماء (الجلسترين) وأخرى صماء عصبية (الأسيتيل كولين)
ومؤثرات إفرازية جانبية (الهستامين) . كما تعمل زيادة تركيز الكالسيوم في السائل الخلوي
من إفراز حمض الإيدروكلوريك . ويمكن إبطال تأثيرات الأسيتيل كولين بواسطة المواد
المضادة للكولين مثل الأتروپين atropine كما يمكن إبطال مفعول الهستامين بواسطة الـ
Cimetidin وهي مادة مضادة لمستقبلات الإيدروجين .

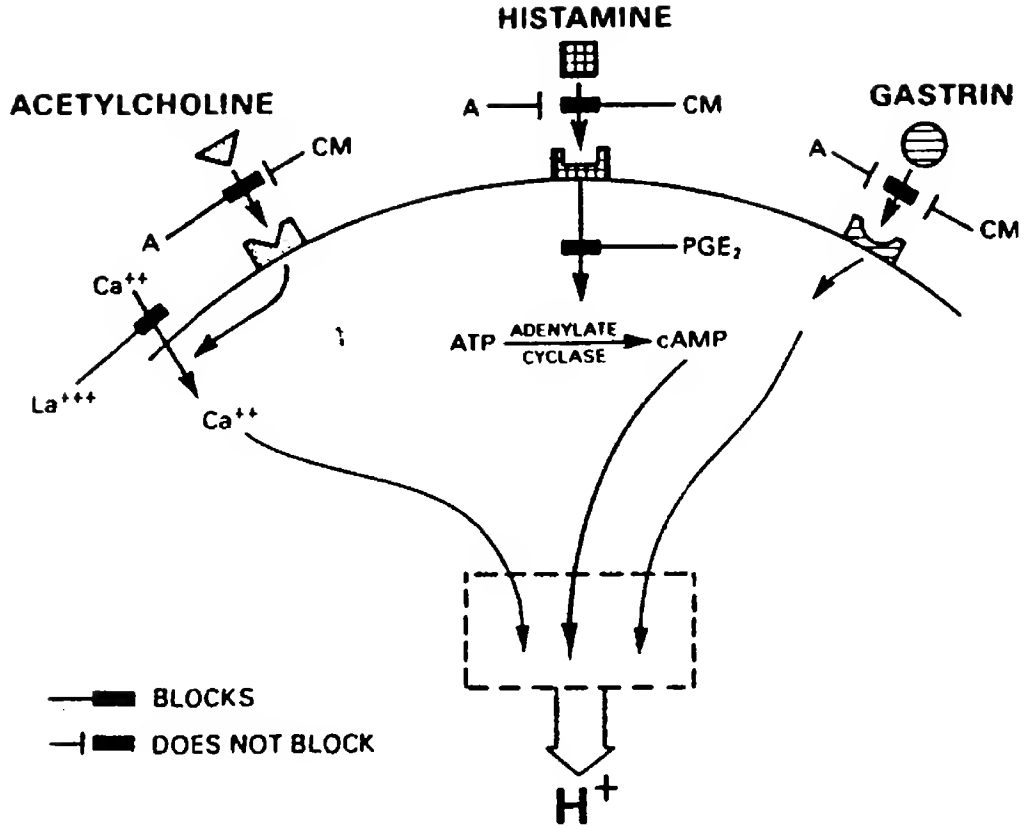
ويعتبر الببسين الإنزيم الأساسي المحلل للبروتين في إفرازات المعدة . ويخزن الببسين

علي صورة غير نشطة (بيسينوجين Pepsinogen) في الحبيبات الإفرازية للخلايا الرئيسية المفرزة للحمض (Oxyntic) الموجودة في الطبقة المخاطية للمعدة . وتوجد كميات قليلة من البيسينوجين في خلايا الفؤاد والبواب والطبقة المخاطية للإثني عشر . ولم يعرف حتي الآن أي تفاصيل لشرح طريقة إفراز البيسينوجين . غير أنه يعتقد تشابه عملية إفرازه مع طريقة إفراز طلائع إنزيمات التربسينوجين (Trypsinogen) والكيموتربسینوجين (Chemotrypsinogen) والتي تفرزها خلايا الإفراز الداخلي للبنكرياس .

وينبه إفراز البيسينوجين بشدة بواسطة الجاسترين والبيتيدات المرتبطة وكذا التنبيهات الكولينية للعصب الحائر والتي قد يحدثها تناول الغذاء . كما يعتبر السكرتين (Secretin) من المنبهات القوية لإفراز البيسينوجين . وسرعان ما يتحول البيسينوجين - في وجود الحمض المعدي - أتوماتيكيا إلي الصورة النشطة (البيسين) نتيجة لحدوث إنشطار في سلسلته مكونا بيتيد مكون من ٤٢ حمضا أمينيا . والبيسينات (pepsins) نشطة عند pH أقل من ٣.٥ .

ومن المعروف أن للخلايا الجدارية في المعدة (Stomach parietal cells) مستقبلات منفصلة للجاسترين (Gastrin) والمستامين (Histamin) والأسيتيل كولين (Acetylcholine) وتنحصر تأثيرات المستامين وحده دون الجاسترين والأسيتيل كولين علي تكوين رسالة ثانوية وهي الـ (cAMP) بينما ينحصر تأثير الأسيتيل كولين علي زيادة معدل دخول أيونات الكالسيوم خلال غشاء الخلايا الطلاعية .

يمثل الشكل التالي المنبهات الإفرازية الهرمونية علي الخلايا الجدارية للمعدة (Stomach parietal cells) . والذي يمثل الطريقة المفترضة لتأثيرات المنبهات الهرمونية علي تلك الخلايا المعدية . ويبين الشكل مستقبلات الجاسترين (Gastrin) والمستامين (Histamin) والأسيتيل كولين (Acetylcholine) وكذلك طريقة تأثير المثبطات الـ (Cimetidine CM) والأتروپين (Atropine A) .



ثانيا : الإفرازات البنكرياسية :

يبدأ البنكرياس في إفرازاته الخارجية من الماء والبيكربونات وإنزيماته الهضمية (الأميلاز والتربسينوجين والكيموتربسينوجين والليباز) بعد تناول الغذاء وملازما لظهور الكتلة الغذائية الحمضية المعروفة بإسم الكيموس (Chyme) . وتعتمد هذه الإفرازات البنكرياسية علي الهرمونات المعوية المعوية . ويمكن للتبويضات المناسبة للأعصاب السمبثاوية أو الجارسمبثاوية (Cholenergic or peptidergic nerves) المغذية للبنكرياس أن تنبه إفرازاته الخارجية السابق ذكرها. وتقع إفراز البنكرياس للألكتروليتات والماء من الخلايا القنوية والجيبية المتوسطة تحت

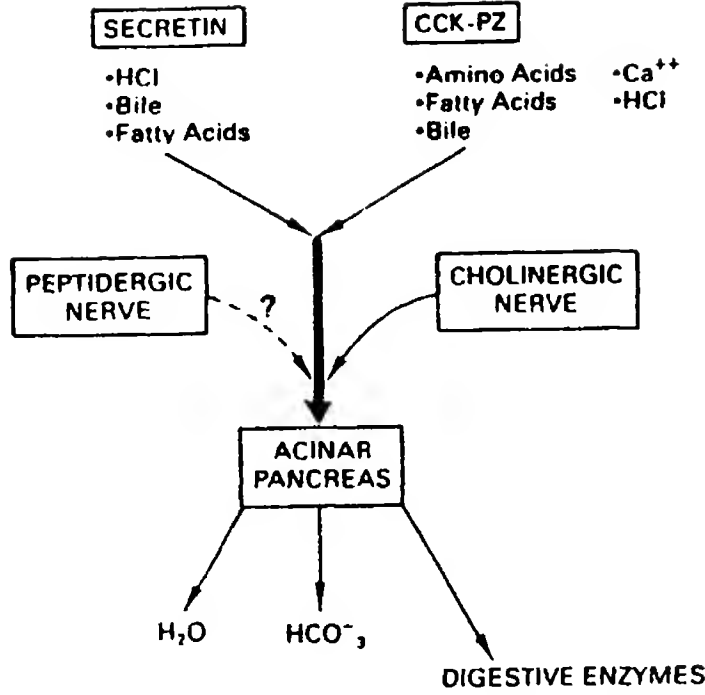
تأثير السكرتين أساسا . ويؤدي السكرتين في الغالب إلى تكوين (cAMP) داخل تلك الخلايا والذي ينشط بدوره عوامل غير معروفة ضرورية لتقليل نفاذية جدار الخلايا الإغرازية لأيونات الصوديوم والأيدروجين . وعليه تحدث زيادة في تبادل أيونات الصوديوم خارج الخلايا بأيونات الأيدروجين داخلها فتؤدي زيادة أيونات الأيدروجين خارج الخلايا إلى خفض موضعي لدرجة الـ pH فيؤدي ذلك إلى زيادة إنتاج ثاني أكسيد الكربون من بيكربونات الدم ويتنشر ثاني أكسيد الكربون الناتج داخل الخلايا مكونا مع الماء حمض الكربونيك بمساعدة إنزيم الكربونيك أنهيدراز (Carbonic anhydrase) مما يؤدي إلى إفراز البيكربونات .

ويفرز البنكرياس إنزيماته الهضمية من خلايا الحويصلات البنكرياسية ذات الإفراز الخارجي . تحت تأثير كل من الـ (CCK) والـ (VIP) ويتم تنظيم هذه الهرمونات عن طريقين :

(١) تغيرات منتظمة يحدثها كل من الأسيتيل كولين والـ CCK في دورة الـ Phosphatidyl inositol مع إرتفاع مصاحب لأيونات الكالسيوم الحرة داخل الخلية ويؤدي تنشيط الـ Guanylate cyclase إلى فسفرة بروتينات الغشاء الخلوي .

(٢) بتنظيم الـ VIP الذي يؤدي إلى تنبيه الـ adenylate cyclase وما يستتبعه من فسفرة الغشاء الخلوي . ويؤدي زيادة معدل فسفرة الغشاء الخلوي إلى إفراز الأميلاز والليباز والكيموتريبسينوجين والتريبسينوجين المخزن داخل الحبيبات الإفرازية .

ويبين الشكل التالي التأثيرات التنبيهية للجيوب البنكرياسية acinar pancreas ودور كل من السكرتين والأعصاب الكولينية والأدرينية في هذا المجال .



ثالثا : إفراز الصفراء Biliary secretion :

يحدث التنظيم الهرموني لإفراز الصفراء بواسطة الـ CCK والسكرتين علي قنوات وقنيات الحويصلة الصفراوية . وتفرز مكونات الصفراء في فراغ الأمعاء كإستجابة لتناول المواد الدهنية . ويزيد السكرتين تركيز وحجم البيكربونات في الصفراء بطريقة مشابهة لتأثيره علي خلايا الإفراز الخارجي للبنكرياس . ويتم تنبيه إفراز القنوات الصفراوية للصفراء بواسطة الثيروكسين والإنسولين والجلوكاجون والفازوبرسين والكورتيزول ويتم تثبيطه بواسطة الإسترايول . إلا أن طبيعة هذه التأثيرات غير معروفة حتي الآن .

رابعا : الإفراز المعوي :

تظهر العديد من هرمونات القناة الهضمية والتي تشمل VIP , GIP , CCK والسكرتين بالإضافة إلي الجلوكاجون والبروستاجلاندينات من الأنواع E_1 , E_2 , $E_{2\alpha}$ تأثيراتها

علي الأمعاء الدقيقة والقولون إما عن طريق تثبيط الإمتصاص النشط للإلكتروليتات والماء أو بتنبية إفراز الماء والإلكتروليتات . وللبروستاجلاندينات والـ VIP فاعلية في تنبيه نظام الـ Adenylate cyclase - cAMP حيث يعتقد أن ذلك هو أساس تأثيراتهما علي إفراز كل من الماء والإلكتروليتات . غير أن طبيعة التأثيرات الهرمونية علي خلايا الأمعاء غير معروفة .

الوظائف الحركية للقناة الهضمية :

Motor Function of the Intestinal Tract :

تلعب الهرمونات المعوية دورا فسيولوجيا هاما في تنظيم النشاط الحركي للقناة المعوية . وتشمل هذا تأثيرها علي المعدة - الأمعاء الدقيقة - القولون - الحويصلة المرارية - والقنوات الصفراوية . وقد يكون لتلك الهرمونات دورا غير مباشر (وسيط عصبي) أو دورا مباشرا (عضلي) علي نشاط العضلات الملساء . ويعتبر الجاسترين والـ CCK والموتيلين من الببتيدات المنبهة للنشاط الحركي بينما يكون للسكرتين والـ VIP والجلوكاجون والإنترولوجوكاجون تأثيرات مثبطة في هذا المجال .

ويظهر الجاسترين تأثيراته جزئيا بطريق مباشر عن طريق تأثيره علي المستقبلات الموجودة علي عضلات الأمعاء والمعدة . وجزئيا بطريق غير مباشر عن طريق الألياف السمبثاوية البعد عقدية . وتكون تأثيرات الـ CCK علي إنقباض الحويصلة المرارية علي صورة حدوث إستجابات نتيجة إتصاله بمستقبله . ويتم تفريغ الصفراء نتيجة لمجموعة من الأحداث المتعاقبة . والتي نذكرها فيما يلي :

- (١) زيادة توتر حدار الحويصلة المرارية أولا .
- (٢) حدوث فتح متقطع للعاصرة الموجودة عند الإتصال بين كيس المرارة والقناة المرارية .
- (٣) إنقباض مرحلي علي طول المحور المشترك لقناة المرارة .
- (٤) تتابع فتح وقفل العاصرة بين قناة المرارة والإثني عشر تؤدي إلي دفع المرارة إلي الإثني عشر

المهرمونات الستيرويدية

Steroid hormones

تركيبها الكيميائي - تخليقها الحيوي - تمثيلها الغذائي

مقدمة :

تتركب كل الأقسام الرئيسية للمهرمونات الستيرويدية من حلقات مندمجة يمكن أن تتحور نتيجة لإضافة مجاميع وظيفية مختلفة علي نقط محددة من تركيبها الحلقي بالإضافة إلي وجود بعض ذرات الكربون الغير متماثلة asymmetric تؤدي إلي حدوث تحورات إستيرية steric modifications واحتمالات أيزوميرية isomeric possibilities .

ولعل الدارس لهذا الموضوع يدرك أنه من الفطنة أن يفهم أولا الملامح الأساسية للتركيبات الستيرويدية والعلاقة بينها قبل محاولة تفهم الأنشطة الهرمونية النوعية . وعندئذ يجد أنه من المفيد البدء بتفهم تركيب تلك الهرمونات محل الاهتمام .

ولقد كان الستيرون Esterone أول هرمون إستيرويدي تم عزله عام ١٩٢٩ وكان ذلك حتي قبل معرفة وتوضيح التركيب التقليدي لنواة الستيرويد . وتوالي عزل المركبات الستيرويدية بعد ذلك حتي بلغ عدد المعزول منها حتي الآن ٢٢٥ مركبا يتم تخليقها طبيعيا . وأمكن تمييزها من الناحية الكيميائية . كما أمكن تخليق أعداد لا حصر لها من هذه الستيرويدات ومشتقاتها .

وتتبع كل الستيرويدات قسم من المركبات الكيميائية المعروفة بأسم التربينويدات أو التربينات Terpenoids or Terpins . وتشمل المركبات التربينويدية ذات الأهمية البيولوجية

(١) الهرمونات النباتية المعروفة باسم Gibberellic acid and Absciscic acid .

(٢) الهرمون الحشري المعروف باسم Juvenile hormone .

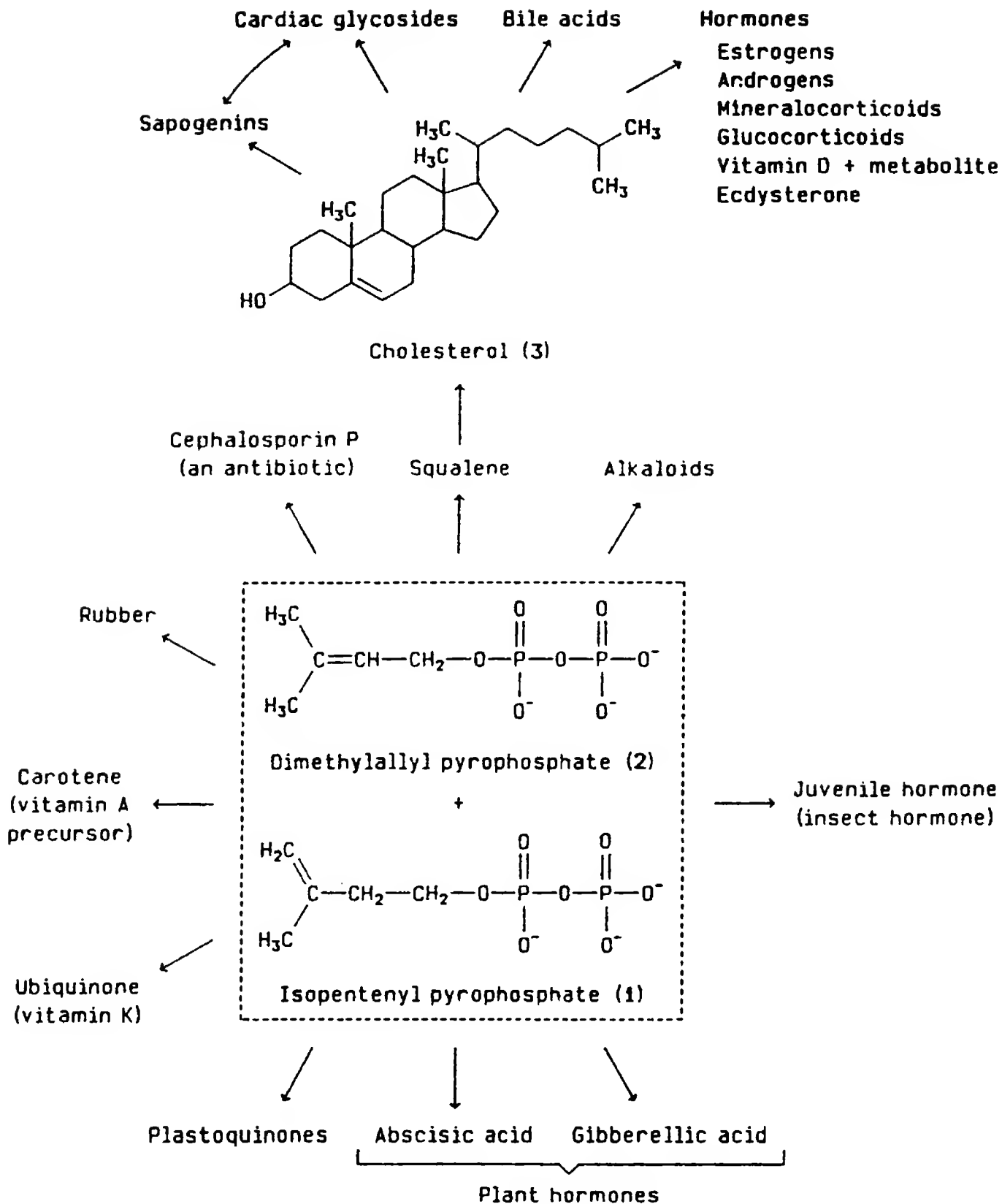
(٣) الزيت النباتي Farnesol .

٤) الأيزوبرينويدات Isoprenoids التي تنتجها النباتات والتي تشمل الكاروتين Carotene والأبيكوينون Ubiquinone (مشابه فيتامين K) والبلاستوكوينونات Plastoquinones المشاركة في عمارة التمثيل الضوئي بالإضافة إلى المطاط الطبيعي rubber ويتم التخليق الحيوي لكل من الترينويدات السابقة الذكر من اثنين الأيزوبرين هي طلائع تكوينها وهي :

١) ايزوبنتينيل بيروفوسفات Isopentenyl pyrophosphate

٢) داي ميثايل أليل بيروفوسفات Dimethylallyl pyrophosphate

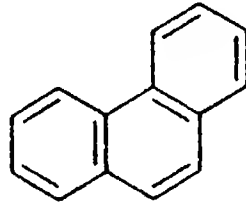
وفيما يلي شكل يمثل الأيزوبرينويدات التي يمكن أن تتكون من هذين المركبين :



التركيب الحلقي الأساسي للأسترويدات :

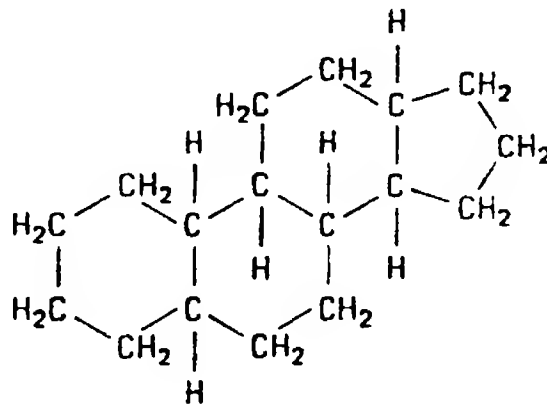
Basic ring structure of steroid :

تشتق الاسترويدات من المركب الحلقي المعروف بإسم الفنترين Phenanthrene الذي يتكون من ثلاثة حلقات سداسية .



Phenanthrene

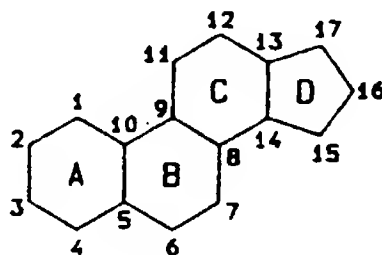
يضاف إليه حلقة خماسية ويتحول إلى مركب تام التشبع بالإيدروجين يسمى الاستران Strane أو مركب سيكلوبنتانوبيروبيدرووفنترين Cyclopentanoperhydrophenanthrene ذو تركيب يوضحه الشكل التالي :



Cyclopentanoperhydrophenanthrene
(sterane)

ولا تكتب التراكيب الاستيرودية في العادة وكل ذرات الكربون والهيدروجين موضحة كما هو كائن بالشكل السابق . بل تكتب بإختصار ودون إيضاح أو كتابة ذرات الكربون أو الإيدروجين علي التركيب بل يفترض أن كل ذرات الكربون علي الحلقات السداسية أو الحلقة الخماسية تامة الإختزال أو تامة التشبع إما بذرة الكربون المجاورة أو بذرات إيدروجين تكمل تكافؤ ذرات الكربون علي التركيب الحلقي . كما ترقيم ذرات الكربون للأربعة حلقات بالترتيب الموضح بالشكل التالي . ويرمز للحلقات السداسية بالحروف A,B,C بينما يرمز للحلقة الخماسية بالحرف (D).

والشكل التالي يوضح الطريقة المختصرة لكتابة تركيب الأستران Sterane الذي يعتبر أصل التركيب الحلقي للإسترويدات .



Sterane

أقسام الستيرويدات Classes of Steroids

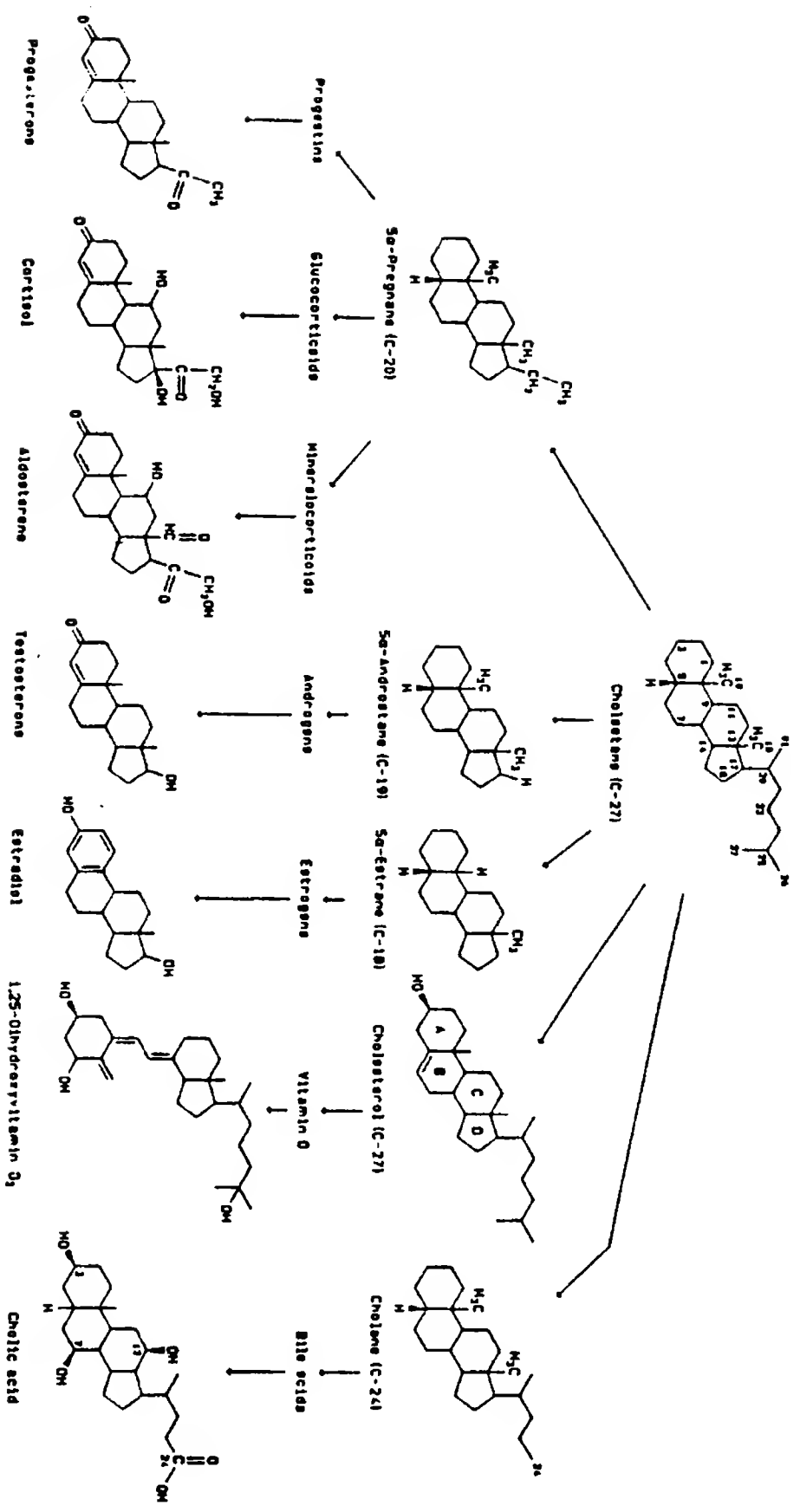
يوجد في أجهزة الحيوانات الثديية العديد من الستيرويدات يمكن تصنيفها داخل ستة عائلات أو أقسام علي أساس درجة تشابهها من الناحية التركيبية أو البيولوجية (الهرمونية) :

- (١) الإستروجينات Estrogens أو إستيرويدات الجنس الأنثوية Femal sex steroids .
 - (٢) الأندروجينات Androgens أو إستيرويدات الجنس الذكورية Male sex steroids .
 - (٣) البروجستينات Progestins .
 - (٤) المنيرالوكورتيكويدات Miniralcorticoids .
 - (٥) الجلوكوكورتيكويدات Glucocorticoids .
 - (٦) فيتامين (D) ونواتجه التمثيلية الشقيقة Vitamine (D) and its daughter metabolites بالإضافة إلى أحماض الصفراء Bile acids التي تنتمي إلى الكولسترول من الناحية التركيبية ولهذا تعتبر القسم السابع في العائلة الإستيرويدية .
- وتشتق إستيرويدات كل هذه الأقسام بيولوجيا من الكولسترول cholesterol .
- ويبين الجدول التالي أقسام الستيرويدات السبعة :

القسم	المركب النشط الأساسي	ذرات الكربون	المركب الحلقي الأساسي
Estrogen	Estradiol	17	Estrane
Androgens	Testosterone	18	Androstane
Progestins	Progesterone	19	Pregnane
Glucocorticoids	Cortisol	19	Pregnane
Miniralcorticoid	Aldosterone	19	Pregnane
Vit. D steroids	1,25 dihydroxy Vit D3	27	Cholestane
Bile acids	Cholic acid	24	Cholane

ويعتبر الكولستان Cholestane المركب الحلقي الأبوي للكولستيرول Cholesterol وهو مركب حلقي تام التشبع . ويختلف الكولستان الذي يحتوي علي ٢٧ ذرة كربون عن الاستران الذي يحتوي علي ١٨ ذرة كربون في إحتوائه علي سلسلة جانبية مكونة من ٨ ذرات كربون علي ذرة الكربون رقم ١٧ في الحلقة الخماسية (D) وعلي مجموعة من الميثايل (CH3) عند الزاوية الناتجة من إتصال الحلقة (A) مع الحلقة (B) أي علي ذرة الكربون رقم ١٠ . ويعتبر الكولستان التركيب الأبوي الحلقي الأساسي للستة أقسام من الإستيرويدات في الثدييات بالإضافة إلي أملاح الصفراء وسنورد في الصفحة التالية شكلا يبين العلاقات التركيبية بين الكولستان والستة أقسام من الأستيرويدات بالإضافة إلي أحماض الصفراء . ومن هذا الشكل يتضح لنا أن التراكييب الحلقية النامة التشبع وهي اليرحنان والأندروستان والإستران والكولان Cholestane , Androstane, Estran and Cholane بالإضافة إلي الكولستيرول Cholesterol) وهو مركب غير مشبع من الكولان يحتوي علي رابطة زوجية بين ذرتي الكربون رقم (٥) و (٦) ومجموعة أيدروكسيل (كحولية) علي الذرة رقم (٣)) تعتبر تلك المركبات جميعها المركبات الحلقية الأبوية للستة بجميع من الإستيرويدات وكلها مشتقة من المركب الأساسي الكولستان Cholestane . وتستعمل هذه المركبات الحلقية الأبوية كأساس عند وضع الاسم العلمي الرسمي لأي إسترويد كما سنوضحه فيما بعد .

هذا وسنتناول فيما بعد طريقة التخليق الطبيعي الطبيعي لكل قسم من أقسام الإستيرويدات علي حده . أما تأثيراتهما البيوكيميائية والهرمونية فسيتم مناقشتها عند الكلام عن هرمونات قشرة غدة فوق الكلية والهرمونات الجنسية وعند الكلام عن مشتقات فيتامين (D3) في فصول منفصلة من هذا الكتاب .



التحورات التركيبية في الحلقات الأساسية للمركبات الستيرويدية

تعرض التراكيب الحلقية للمركبات الستيرويدية الأربعة السابق الإشارة إليها إلى نظام واسع من التحورات نتيجة إضافة إما مجموعة إيدروكسيل hydroxyl أو كاربونيل C Carbonyl أو نتيجة لوجود نوع أو قدر من عدم التشبع (وجود روابط ثنائية أو ثلاثية) أو نتيجة لاستبدال أي ذرة كربون على التركيب الحلقى بذرة أخرى كالنيتروجين أو الكسريت . كما قد تستبدل بعض مجاميع الإيدروكسيل للإستيرويدات بمجاميع هالوجين أو سلفوهيدريل Sulfhydryl أو مجموعات أمينية . كما قد تتمدد أي حلقة داخل التركيب أو تنكمش نتيجة لإضافة أو إزالة ذرات كربون .

وتبعاً لطبيعة وتعدد حدوث هذه التحورات تم التعارف بين الأوساط العلمية المختلفة على وضع تسمية علمية رسمية للمركب الستيرويدي مشتق من طبيعة تركيبية الكيمياء بحيث يؤخذ المركب الحلقى الأساسي كأساس لهذه التسمية ويضاف إليه مقاطع مختلفة تصف نوع وطبيعة أي تحور يكون قد حدث في المركب الأساسي ومكان حدوثه (أي على أي ذرة كربون وفي أي موضع أهر في الموضع الفأ أم في الموضع بيتا) .

ويلخص الجدول التالي الأسس المتفق عليها والتي يبنى على أساسها تسمية المركب الستيرويدي إما بإضافة بادئة Prefix في بداية أو لاحقة Suffix في نهاية إسم المركب الأساسي تبين نوع التحور الحادث في هذا المركب . ويمكن إضافة أي عدد من المقاطع في أول الإسم مقرونة برقم ذرة الكربون الحادث فيها التحور حيث تصف هذه الإضافات التحور الحادث ويختصر عملية تمييز الحمض - اللاكتات - الأستر - الألدهيد - الكيتون - الكحول - الأمين - والاثير . إلا أنه لا يجوز إضافة أكثر من لاحقة واحدة في نهاية الإسم

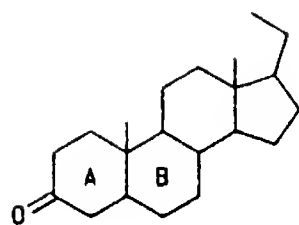
Modification	Prefix	Suffix
Hydroxyl group ($-\text{HO}$)	Hydroxy	-ol
Hydroxyl above plane of ring	$\beta\text{-OH}$	—
Hydroxyl below plane of ring	$\alpha\text{-OH}$	—
Keto or carbonyl group ($\text{C}=\text{O}$)	Oxo-	-one
Aldehyde ($-\text{CHO}$)	—	-al
Carboxylic acid (COOH)	Carboxy	-oic acid
Double bond ($-\text{C}=\text{C}-$)	—	-ene
Triple bond ($-\text{C}\equiv\text{C}-$)	—	-yne
Saturated ring system	—	-ane
One less carbon atom	-Nor	—
One additional carbon atom	-Homo	—
One additional oxygenation	-Oxo	—
One less oxygen atom	-Deoxy	—
Two additional hydrogen atoms	-Dihydro	—
Two less hydrogen atoms	-Dehydro-	—
Two groups on same sides of plane	Cis	—
Two groups on opposite sides of plane	Trans	—
Other ring forms (rings A and B trans, as in allopregnane)	Allo	—
Opening of a ring (as in vitamin D)	Seco-	—
Conversion at a numbered carbon from conventional orientation (as in epicholesterol or 3α -cholesterol)	-Epi	—

ونورد في الجدول التالي بيان بالأسماء الشائعة أو البسيطة Trivial name لعشرين مركبا إستيرويدا ما بين هرمون وغيره نراها أكثر أهمية في مجالنا هذا . ووضعنا قرين كل إسم منها التسمية العلمية المنهاجية Systemic name له والمبني علي الأساس الذي سبق لنا توضيحه وبيانه في الجدول السابق . ويعتبر هذا الإسم الرسمي الذي إستخدمت الأوساط العلمية في وضعه القواعد الأساسية لتسمية الاستيرويدات التي وضعها الإتحاد الدولي للكيمياء البحتة والتطبيقية (IUPAC) International Union of Pure and Applied Chemistry والمنشور في العدد العاشر من مجلة البيوكيمياء Biochemistry صفحات ٤٩٩٤-٤٩٩٥ عام ١٩٧١ .

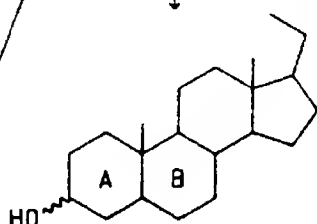
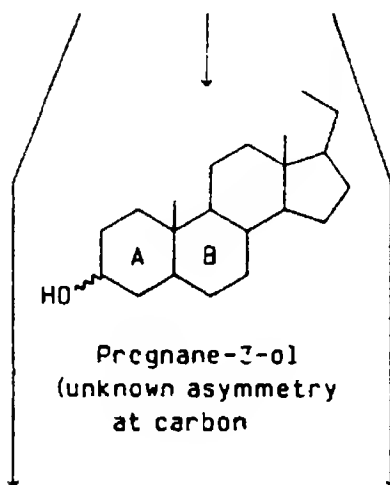
Trivial name	Systematic name
Aldosterone	18,11-Hemiacetal of 11 β ,21-dihydroxy-3,20-dioxo-pregn-4-ene-18-al
Androstenedione	Androst-4-ene-3,17-dione
Androsterone	3 α -Hydroxy-5 α -androstan-17-one
Cholecalciferol (vitamin D ₃)	9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3 β -ol
Cholesterol	Cholest-5-ene-3 β -ol
Cholic acid	3 α ,7 α ,12 α -Trihydroxy-5 β -cholan-24-oic acid
Corticosterone	11 β ,21-Dihydroxypregn-4-ene-3,20-dione
Cortisol	11 β ,17,21-Trihydroxypregn-4-ene-3,20-dione
Cortisone	17,21-Dihydroxypregn-4-ene-3,11,20-trione
Dehydroepiandrosterone	3 β -Hydroxy-5-androstene-17-one
Deoxycorticosterone	21-Hydroxypregn-4-ene-3,20-dione
Ergocalciferol (vitamin D ₂)	9,10-Seco-5,7,10(19),22-ergostatetraen-3 β -ol
Ergosterol	5,7,22-Ergostatien-3 β -ol
Estrone	3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-triene-17-one
Estriol	Estra-1,3,5(10)-triene-3,16 α ,17 β -triol
Etiocholanolone	3 α -Hydroxy-5 β -androstan-17-one
Lanosterol	8,24-Lanostadiene-3 β -ol
Lithocholic acid	3 α -Hydroxy-5 β -cholan-24-oic acid
Progesterone	Pregn-4-ene-3,20-dione
Testosterone	17 β -Hydroxyandrost-4-ene-3-one

ذرات الكربون الغير متناظرة في التراكيب الستيرويدية :

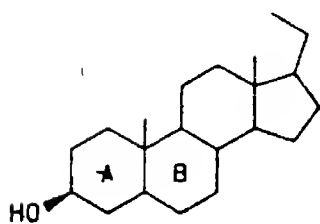
تعتبر وجود ذرات كربون غير متناظرة في التركيب الستيرويدي من سمات الستيرويدات التركيبية التي تساعد علي تميزها وتصميم الاسم العلمي له ولنظيره Isomer. فينتج عن إختزال المركب Pregnane - 3 - one إلى المركب الكحولي له وهو الـ Pregnane-3-ol تكوين مركبين epimeric فقد تقع مجموعة الـ OH علي ذرة الكربون رقم ٣ إما في وضع أعلي المسقط الأفقي للحلقة (A) وترسم الرابطة بينها بخط متصل ويسمي المركب الـ Pregnane-3 β -ol أو قد يتم الإرتباط أسفل المسقط ويسمي المركب الـ Pregnane-3 α -ol أما اذا لم يكن وضع الإتصال معروفا بالضبط فتزسم الرابطة بخط متموج OH C — .



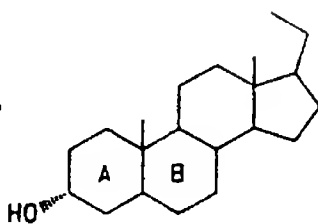
Pregnane-3-one



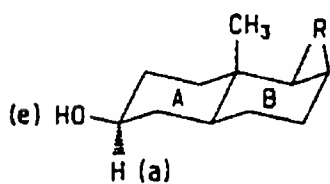
Pregnane-3-ol
(unknown asymmetry
at carbon)



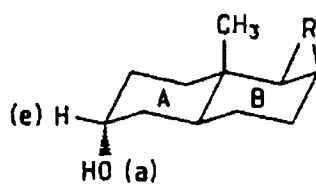
Pregnane-3 β -ol



Pregnane-3 α -ol

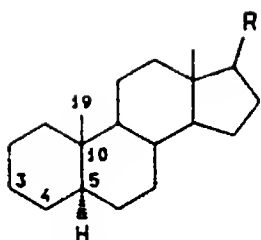


β -Hydroxyl

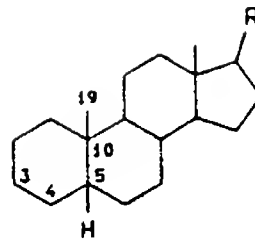


α -Hydroxyl

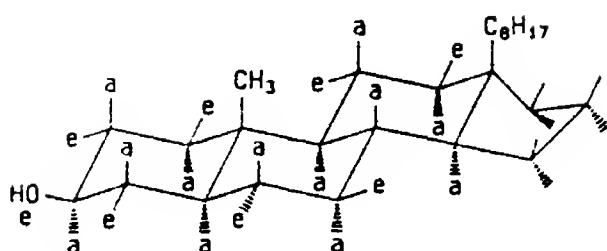
ويعتبر موضع الإتصال بين الحلقات A, B, C, and D من مواضع ذرات الكربون الغير متناظرة التي تلعب دورا هاما في تحديد تركيب الأسترويد . ويبين الشكل التالي العلاقة بين الكولستانول Cholestanol والكوبروستانول Coprostanol ففي 5 α -Cholestane تقع مجاميع الميثايل علي ذرة الكربون رقم (١٩) والألفا هيدروجين علي الذرة رقم (٥) علي جانبيين مختلفين من المسقط الافقي عند إتصال الحلقتين (B) : (A) ويسمي الاندماج في هذه الحالة علي أنه من النوع ترانس Trans fusion . أما عندما تكون مجاميع الميثايل علي ذرة الكربون رقم (١٩) والبيتا هيدروجين علي ذرة الكربون رقم (٥) علي نفس الجانب من إتصال الحلقات (B) : (A) يصبح هذا الاندماج من النوع سيز Cis fusion . وبذلك يوجد عائلتين من الأسترويدات يكون الاندماج في الأولي من النوع Transe بينما يكون في الثانية من النوع Cis . ومما يجدر الإشارة إليه أن الاندماج بين الحلقات (C) : (B) و (D) : (C) يكون دائما من النوع ترانس (Transe) في الأسترويدات الطبيعية . ولا يوجد المركبات المتناظرة Cis - Transe عند ذرات الكربون رقم (٥) و (٦) في سلسلة الإستيرويدات الإستروجينية والتي يكون فيها الحلقة (A) حلقة عطرية (aromatic) . وعلي الجانب الآخر يتكون كلا المركبين المتناظرين Transe - Cis في المركبات الأسترويدية المحتوية علي 4 - ene - 3 - one علي الحلقة (A) . فعند حدوث إختزال للـ 4 - ene يتكون ناتجين ثنائي الكربوكسيل dihydro الأول برابطة Cis والثاني برابطة Transe عند إندماج الحلقتين (B) : (A) . بالإضافة إلي ذلك فانه يتكون مركبين إسترويديين عند إختزال مجموعة الكيتون الموجودة علي ذرة الكربون رقم (٣) (3 - oxo) حيث ينشأ عن ذلك أربعة مركبات ثلاثية الهيدروكسيل (tetrahydro) محتملة من الـ 3 - oxo - 4 - ene . ولقد أمكن تعيين كل الأربعة مشابهات التركيبية (isomers) تحت الظروف البيولوجية الطبيعية .



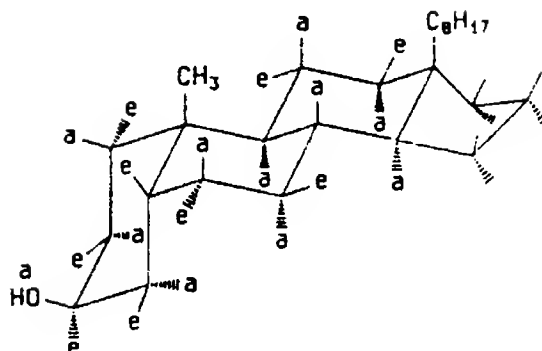
5 α -Cholestane



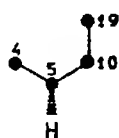
5 β -Cholestane



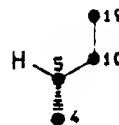
Cholesterol
trans-union
A:B rings



Coprostanol
cis-union
A:B rings

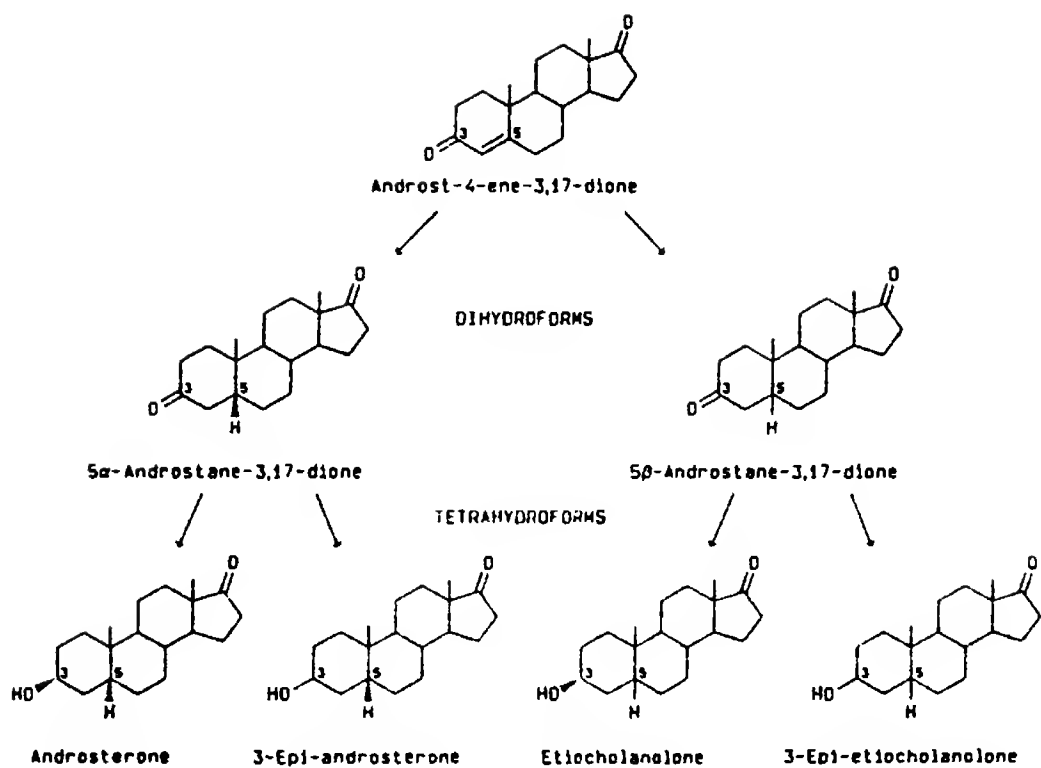


trans



cis

العلاقة التركيبية الناتجة من الاندماج بين الحلقتين (B) : (A) من النوع Cis أو Transe في مركبين إستيرويديين مثالين . ففي المركب 5 α - Cholestane يكون الاندماج بين الحلقات (A) : (B) من النوع Transe بينما يكون الاندماج من النوع الـ Cis في المركب 5 β - Cholestane .



تركيب المشابهات (الأيزوميرات Isomers) الناتجة من إحتزال الرابطة الزوجية (Δ 4,5)
 والمجموعة (3 - oxo) في المركب (- 4 - ene - 3,17 - dione) .

التخليق الحيوي للכולستيرول

Biosynthesis of Cholesterol

يعتبر الكولستيرول أكثر الإستيرويدات وجودا في الطبيعة . حيث يوجد في جميع الكائنات الحية من الراقية حتى الطحالب الزرقاء المخضرة والبكتيريا . وتتميز الأنسجة النباتية بانخفاض محتواها من الكولستيرول ما عدا حبوب اللقاح والحبوب الزيتية . أما المنتجات الحيوانية فهي من المصادر الغنية بالكولستيرول حيث يوجد بتركيزات في الغشاء النخاعي Myelin sheath وبصورة شديدة النقاوة في حصوات المرارة . ويوجد مستويات من الكولستيرول أعلي من المتوسط في الجلد والخلايا المنوية وصفار البيض . وتحتوي كل الأغشية الخلوية للحيوانات الراقية علي الكولستيرول كمركب متمم (integral) .

ويعتبر مستوي الكولستيرول الذي يتراوح ما بين ١٨٠ : ٢٦٠ ملليجرام/١٠٠ مليلتر من سيرم الدم مستوي مقبول في البالغين من الإنسان . وتوجد نسبة قليلة من الكولستيرول علي صورة إستر في الأنسجة الطرفية بينما يبلغ نسبة الكولستيرول الموجود علي صورة إستر في بلازما الدم حوالي ٧٠ : ٧٥ ٪ من إجمالي المحتوي النكلي من الكولستيرول . ولدي معظم الكائنات الحية قدرة إنزيمية علي التخليق الحيوي للكولستيرون ويستثنى من ذلك الحيوانات الأولية (البروتوزوا Protozoa) والفطريات (Funji) والمفصليات (Arthropods) والديدان الحلقية (Annelida) والجلوفمعويات (Molluska) وقنفد البحر (Sea Urchins) وأسماك القرش (Sharks) . وتكون العديد من الكائنات الكولستيرول في أغشيتها الخلوية إذا مدت بالكولستيرول كأحد مكونات العليقة . ويعتبر أنسجة الجلد والكبد والطبقة المخاطية المعوية من أماكن تخليق الكولستيرول في الثدييات كما تملك كل من الرئة والكلية وغدة فوق الكلية والغدد الجنسية والعضلات والمخ والأنسجة الدهنية قدر غير قليل من

القدرة علي تخليق الكولستيرول .

ونظرا لكون الكولستيرول هو المركب الطبيعي الأساسي لتخليق سبعة أقسام من

الستيرويدات التي سبق أن أوضحناها سابقا وهي :

(٢) الأندروجينات Androgens

(١) الإستروجينات Estrogens

(٤) الجلوكوكورتيكويدات Glucocorticoids

(٣) البروجستينات Progestins

(٥) المنيرالوكورتيكويدات Miniralcorticoids (٦) إستيرويدات فيتامين D Vit. D steroids

(٧) أحماض الصفراء Bile acids

لذا بات ضروريا الإهتمام بدراسة وتوضيح طريقة التخليق الطبيعي للكولستيرول في الجسم .

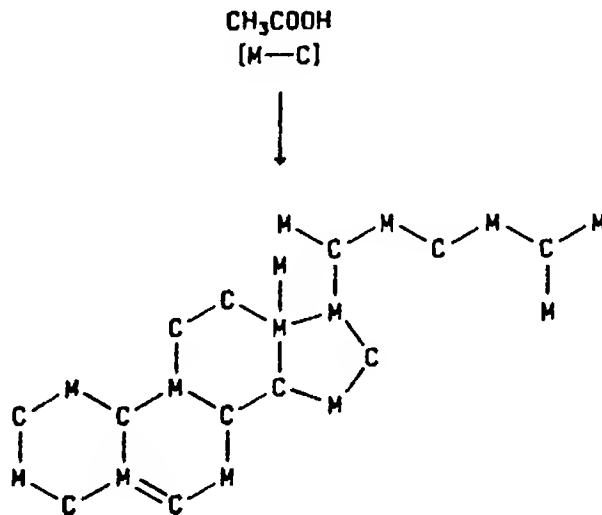
ولقد أصبح من الثابت الآن اشتقاق كل الـ ٢٧ ذرة كربون المكونة لجزئ

الكولستيرول من الأسيتات Acetate حيث يشارك ١٨ جزئ من الأسيتات في تكوين

الكولستيرول بمساعدة ٢٧ إنزيم علي الأقل . ويبين الشكل التالي مصدر كل ذرات الكربون

من حيث كونها أما كربون كربوكسيلي (C) أي Carboxyl carbon أو كربون ميثيلي (M)

أي Methyl carbon للمركب الأساسي وهو الأسيتات .



ويمكن تقسيم طريقة التخليق الحيوي للكلسترول الى اربعة خطوات هي :

(١) تكوين حمض الميفالونيك Mevalonic acid المحتوي علي ٦ ذرات كربون من ثلاثة جزيئات أسيتات .

(٢) تحويل ٦ جزيئات من حمض الميفالونيك إلى مركب هيدروكربوني مكون من ٣٠ ذرة كربون يعرف بإسم إسكوالين Squalene وذلك خلال سلسلة من المركبات الوسيطة المفسفرة Phosphorylated intermediates .

(٣) أكسدة وتحلقن (Cyclization) الأسكوالين إلى لانوستيرول Lanosterol وهو أول أستيرول حلقي طبيعي .

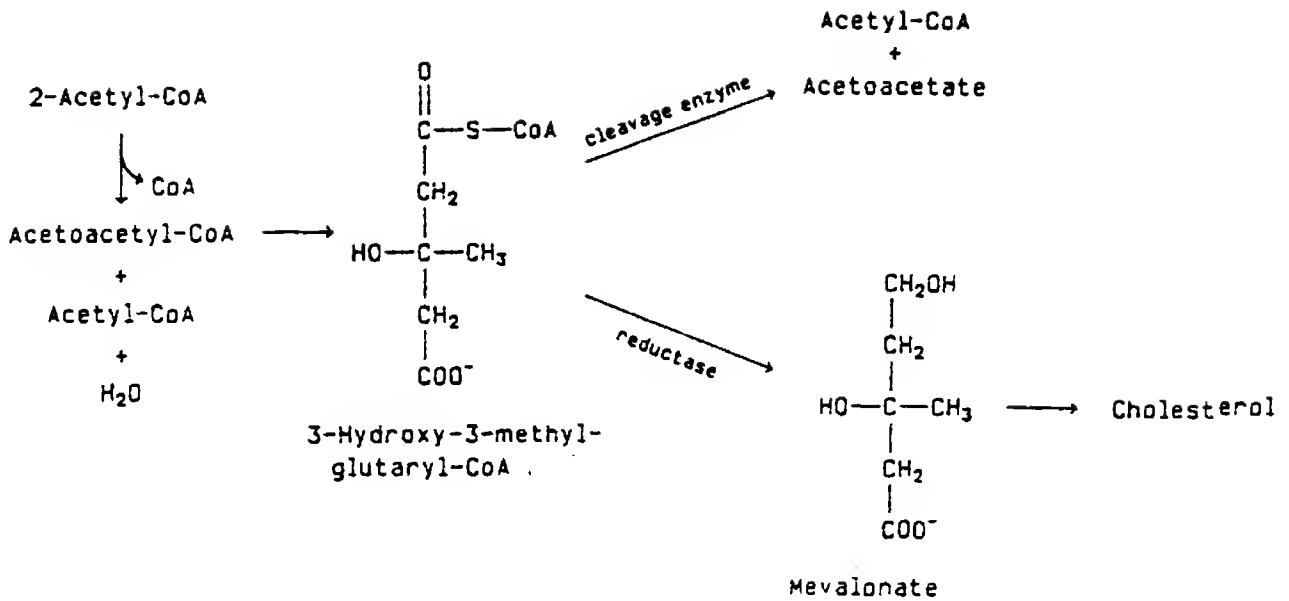
(٤) تحول اللانوستيرول إلى كولسترول يحتوي علي ٢٧ ذرة كربون ويشمل التحول إزالة ٣ مجاميع ميثايل وإعادة ترتيب الرابطة الزوجية في مركب الانوستيرول . ويمكن تلخيص الأربعة خطوات السابقة فيما يلي :



أولا : تحول الأسيتات إلى ميفالونات :

1) Conversion of Acetate to Mevalonate :

وتوضح التفاعلات الآتية تكوين حمض الميفالونيك Mevalonic acid من تكثيف، ثلاثة جزيئات من أسيتيل قرين الانزيم (A) Acetyl - co A من خلال تكوين مركب وسيطي أساسي يعرف بإسم (HMG - CoA) 3 - hydroxy - 3 - methylglutaryl - Co A خلال تكوين مركب وسيطي الذي يختزل بواسطة (NADPH) لتكوين حمض الميفالونيك . ويعتبر إنزيم HMG - Co A reductase المنظم الأساسي لتخليق الكلسترول حيويًا كما سيأتي شرحه بعد ذلك . وعندما يتكون الميفالونيك تبدأ سلسلة من التحولات لإنتاج الكلسترول .



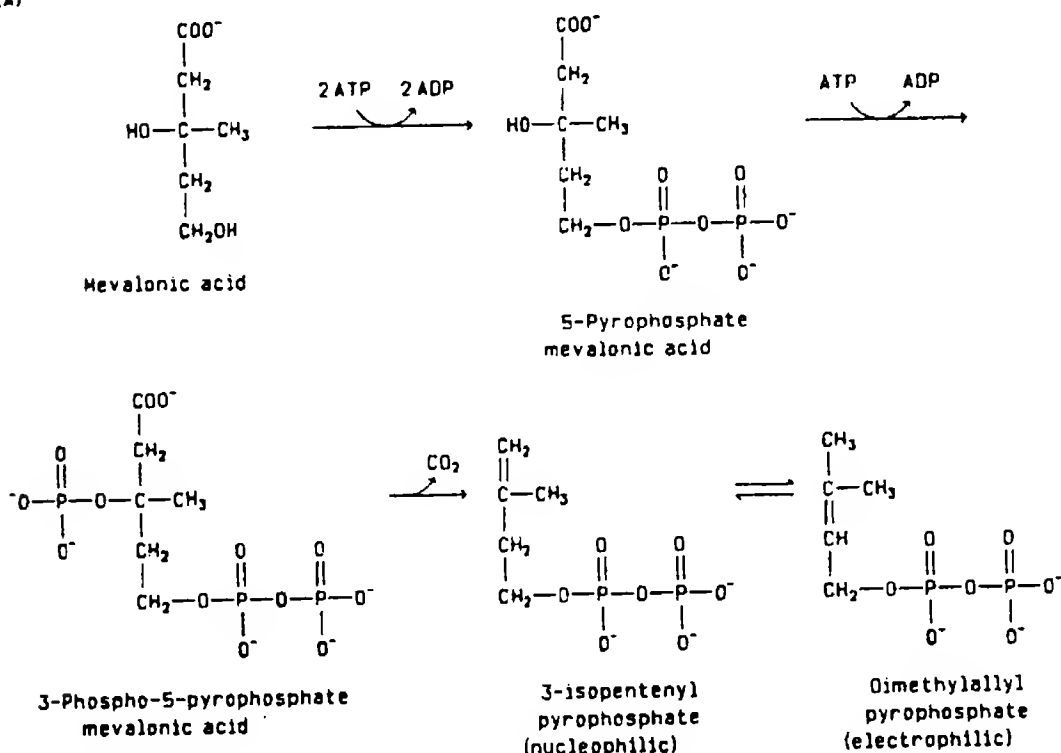
ثانيا : تحول حمض الميفالونيك إلى إسكوالين :

2) Conversion of Mevalonic acid into Squaline :

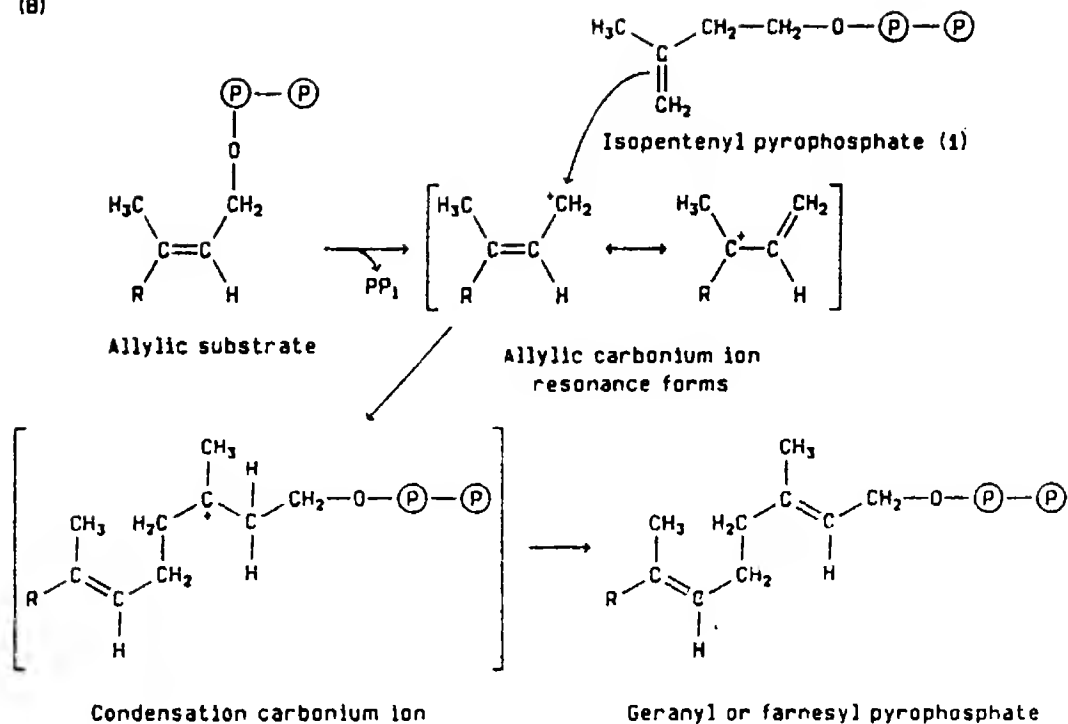
تلخص التفاعلات الآتية الخطوات الأساسية اللازمة لتحويل ٦ جزيئات من حمض الميفالونيك إلى مركب الإسكوالين المحتوي على ٣٠ ذرة كربون وإفراد ٦ جزيئات من ثاني أكسيد الكربون ($6 \text{ mevalonic acid} \rightarrow \text{squaline} + 6 \text{ CO}_2$) وتتابع فسفرة حمض الميفالونيك بواسطة ٣ جزيئات من الـ (ATP) مع نزع مجموعة الكربوكسيل لتكوين مركب 3-isopentenyl pyrophosphate الذي يحدث له بلمرة isomeration ليكون مركب dimethylallyl pyrophosphate . ويتكثف المركبين الأخيرين والمكونين من ٥ ذرات كربون

ميكانيكية الرأس إلى الذيل head to tail mechanism لتكوين مركب وسطي مكون من ١٠ ذرات كربون يعرف باسم geranyl pyrophosphate ويتكثف المركب الأخير بواسطة خطوة أخرى مثل السابقة (رأس إلى ذيل) مع مركب الأيزوبنتنيل بيروفوسفات isopentenyl pyrophosphate مكونا مركب يحتوي علي ١٥ اذرة كربون يعرف باسم فيرنيسيل بيروفوسفات Farnesyl pyrophosphate وأخيرا يحدث تكثيف إحتزالي Reduction condensation لجزئين من المركب السابق ليكون مركب يعرف بالـ Presqualene pyrophosphate الذي يحتوي علي حلقة cyclopropane . يتحول المركب الأخير - بعد إحتزاله - إلى مركب الإسكوالين squalene بواسطة (NADPH) . ويمكن تصوير تلك التفاعلات بالمعادلات الآتية :

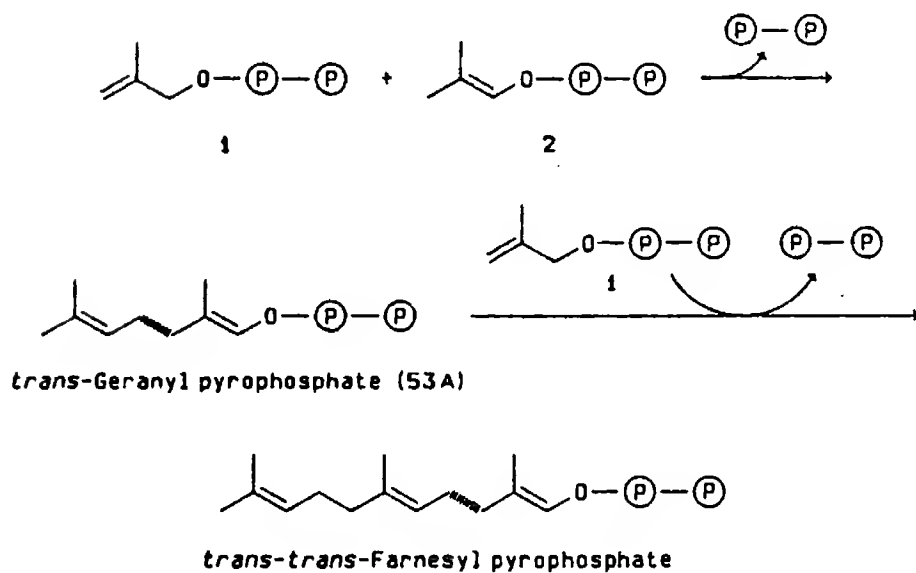
(A)

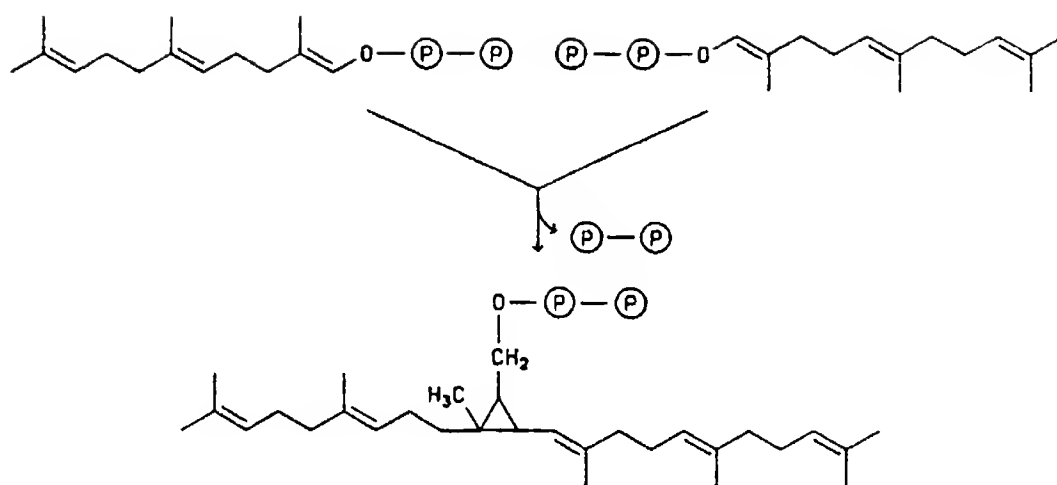


(B)

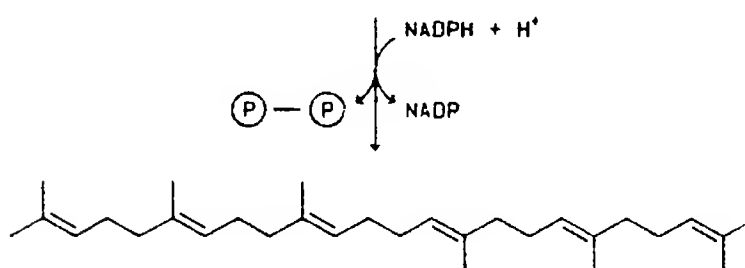


(C)





Presqualene pyrophosphate (55)



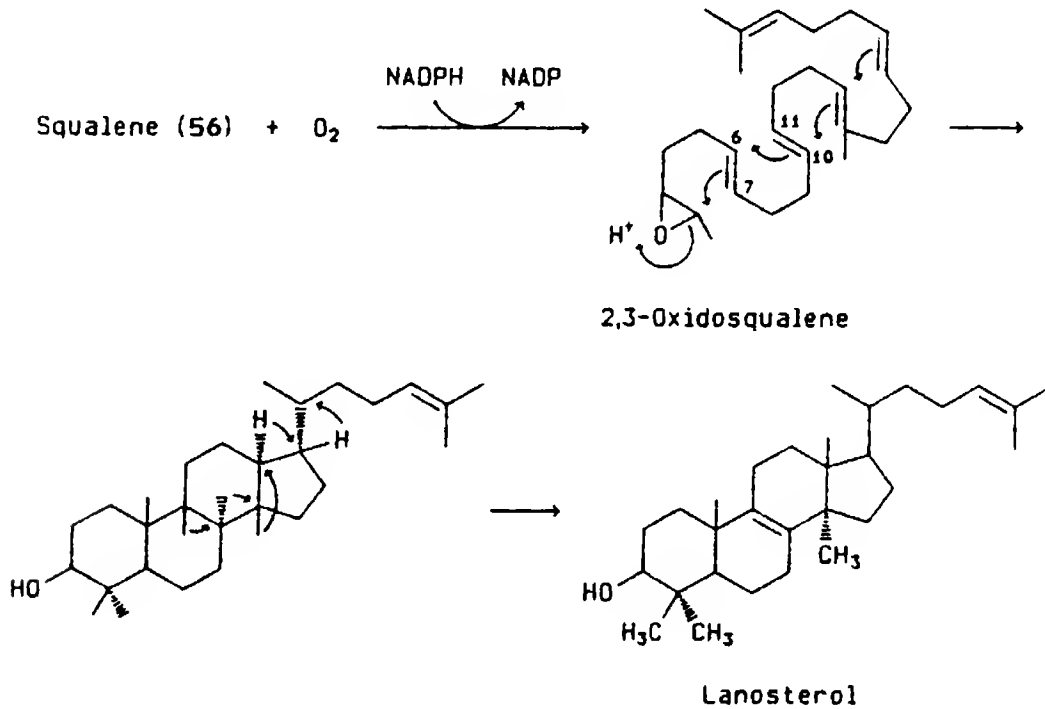
Squalene

ثالثا : تحول الأسكوالين إلى لانوستيرول :

3) Conversion of Squalene to Lanosterol :

تلخص التفاعلات في الشكل التالي الخطوات النهائية لتخليق الكولستيرول حيويًا

والتي تشمل تحول الإسكوالين إلى لانوستيرول :



ولقد تمكن E.E. Van Tomelen من تخليق مركب 2,3 - Oxosqualene كيميائيًا

ودرس تحوله ذاتيًا إلى التركيب الحلقي لانوستيرول . وتبدأ أولى هذه الخطوات مع الـ

Squalene epoxide حيث تهاجم الرابطة الزوجية الموجودة بين ذرات الكربون ٦ ، ٧

للأوكسيد لتكون أول حلقة . ويتولد عن ذلك أيون كربونيوم carbonium ion عند ذرة

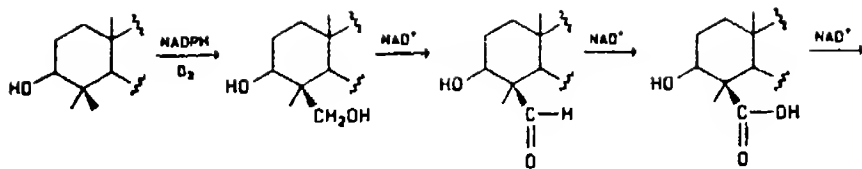
الكربون رقم ٦ الذي يهاجم الرابطة الزوجية الموجودة بين ذرات الكربون ١٠ ، ١١ حيث يتكون نتيجة لذلك الحلقة الثانية ويتولد أيون كربونيوم جديد عند ذرة الكربون رقم ١٠ . ويستمر هذا التابع حيث يتم تكوين كل الاربعة حلقات. ويستتبع ذلك هجرة ذرات الكربون الميثيلي methyl carbons علي ذرات الكربون رقم ١٣ ، ١٤ لتكون أول ناتج أستيريدي يعرف باللانوستيرول .

رابعا : تمثيل اللانوستيرول إلي كولستيرول :

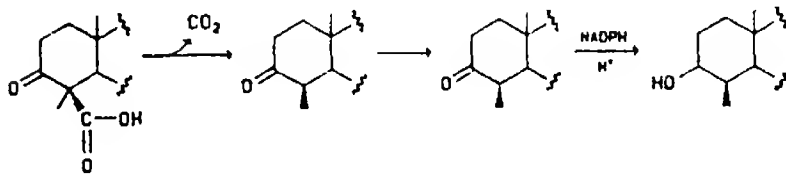
4) Metabolism of Lanosterol to Cholesterol :

يلزم لتحويل اللانوستيرول الي كولستيرول ثلاثة خطوات إنزيمية إنحلالية (Enzyme catalized) هي :

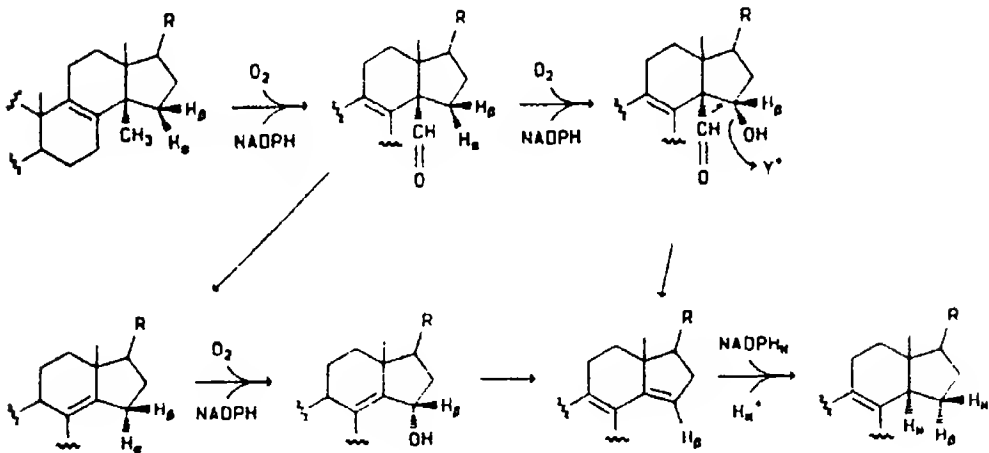
- (١) إزالة تأكسدية Oxidative removal لمجموعتين ميثايل علي ذرة الكربون رقم (٤) ومجموعة ميثايل علي ذرة الكربون رقم (١٤) .
 - (٢) إحتزال الرابطة الزوجية علي ذرة الكربون رقم ٢٤ في السلسلة الجانبية .
 - (٣) إحتزال الرابطة الزوجية من الموقع الي الموقع
- وتمثل التفاعلات الموضحة في الشكل التالي الآليات المقترحة لنزع مجموعات الميثايل الموجودة علي ذرات الكربون أرقام (٤) و (١٤) لمركب اللانوستيرول .



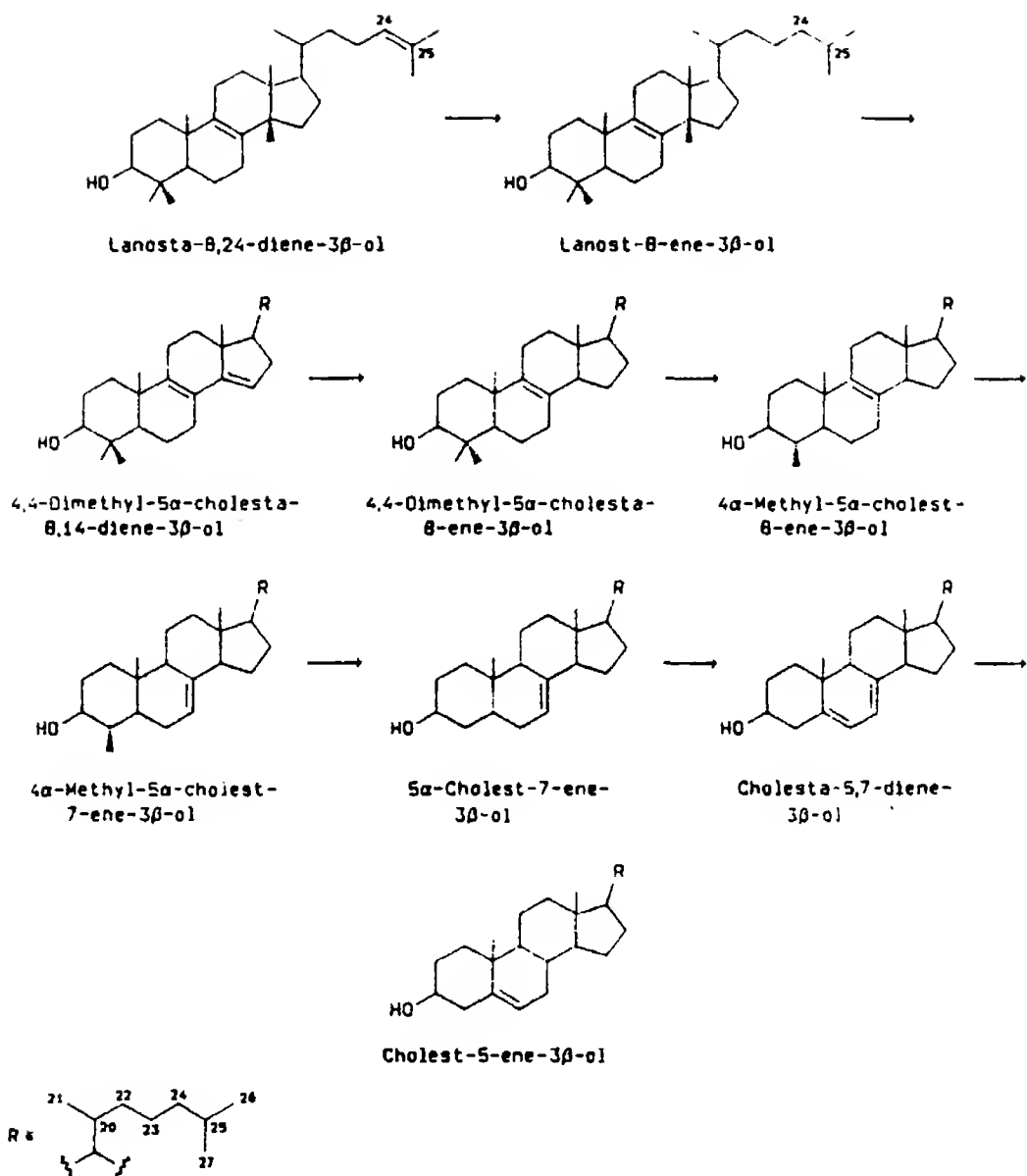
(A)



(B)



ولقد أمكن ملاحظة العديد من المركبات الوسيطة الممكن تكوينها عند تحويل اللانوستيرون إلى كولستيرون في الأنسجة الحيوانية المختلفة . ويعكس ذلك إمكانية حدوث أكثر من طريق للتخليق الطبيعي للكولستيرون . وتمثل التفاعلات الموضحة في الشكل التالي احتمالا واحدا لتحويل اللانوستيرون إلى كولستيرون .



شكل يبين إحتمالا واحدا لطريقة تحول Lanosta - 8 ,24 - diene - 3 B - ol (Lanosterol) إلى كولستيرول .

دور البروتين الحامل للأستيرول :

Role of sterol carrier protein :

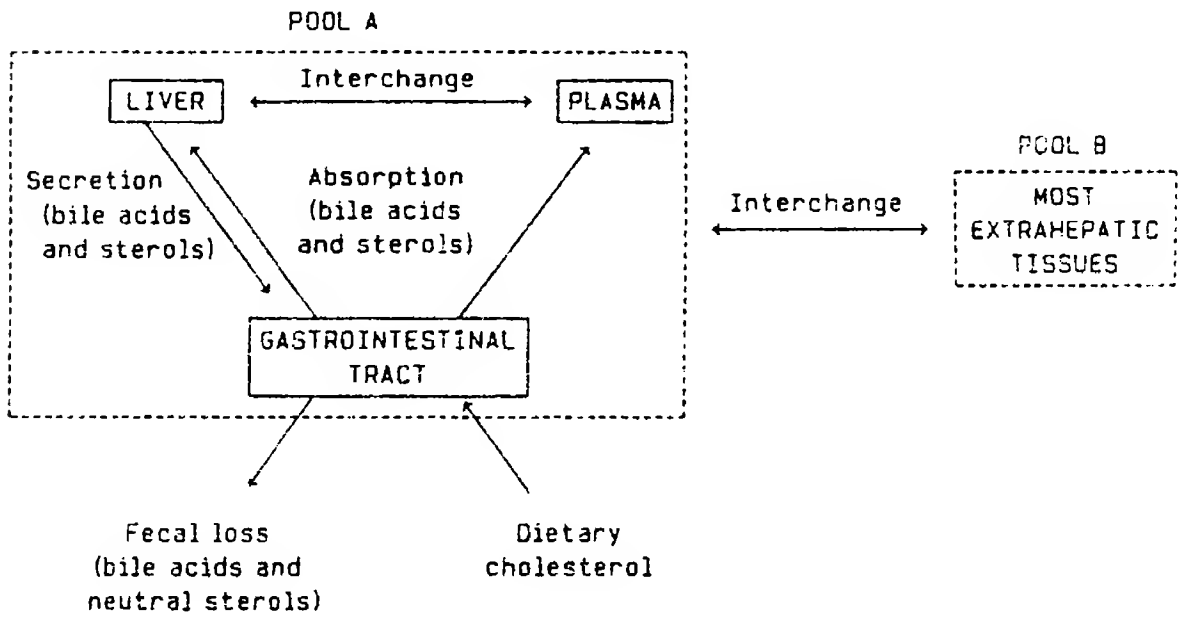
تتميز كل طلائع التخليق الحيوي للأستيرول بكونها قابلة للذوبان في الماء . إلا طلائع تكوين الكولستيرول التي تصبح غير قابلة للذوبان في الماء بعد تكوين مركب الإسكوالين Squalene .

ولقد أمكن تنشيط الإنزيمات الميكروسومية التي تقوم بتحويل الإسكوالين إلى كولستيرول بإضافة نوع من البروتين الذي أمكن عزله وتنقيته ومعرفة خصائصه وسمي البروتين الحامل للأستيرول (SCP) Sterol Carrier Protein ولقد أمكن عزل ثلاثة من البروتينات الحاملة للأستيرول تتميز بثباتها في الحرارة وذات أوزان جزيئية تبلغ حوالي ١٦٠٠٠ وهي :

- (١) البروتين رقم (١) الحامل للأستيرول (SCP1) ويقوم بالإسراع من عملية تكوين الإسكوالين إلا أنه ليس له دور في عملية تحويل 7 hydrocholesterol إلى كولستيرول .
- (٢) البروتين رقم (٢) الحامل للأستيرول (SCP2) وهو نشط في عملية تحويل hydrocholesterol - 7 إلى كولستيرول إلا أنه ليس له دور في عملية تكوين الإسكوالين .
- (٣) البروتين رقم (٣) الحامل للأستيرول (SCP3) وهو لازم في عملية تحويل 4,4,dimethylcholest-8-ene-3 β -ol إلى الطلائع القطبية للكولستيرول Polar precursors

تنظيم التخليق الحيوي للكوليستيرول :

يتحدد مستوى الكوليستيرول الكلي بالجسم نتيجة للتأثيرات المتبادلة والمعقدة بين كوليستيرول الغذاء ومعدل تخليق الكوليستيرول ومعدل إخراجه عن طريق السباز ومعدل إفراز أملاح الصفراء والإستيرولات بين الكبد والقناة الهضمية والعكس . وهو ما يوضحه الشكل التالي :



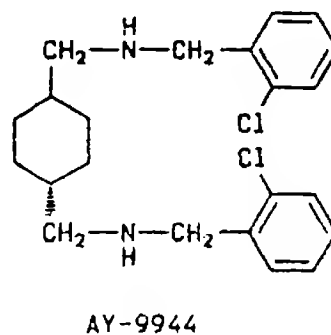
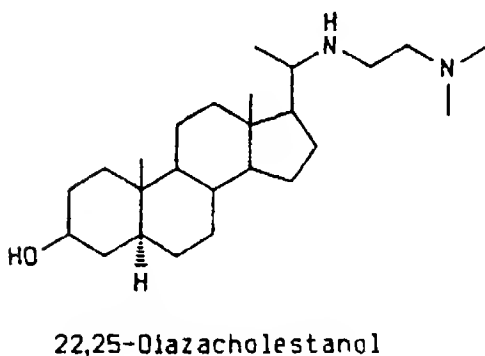
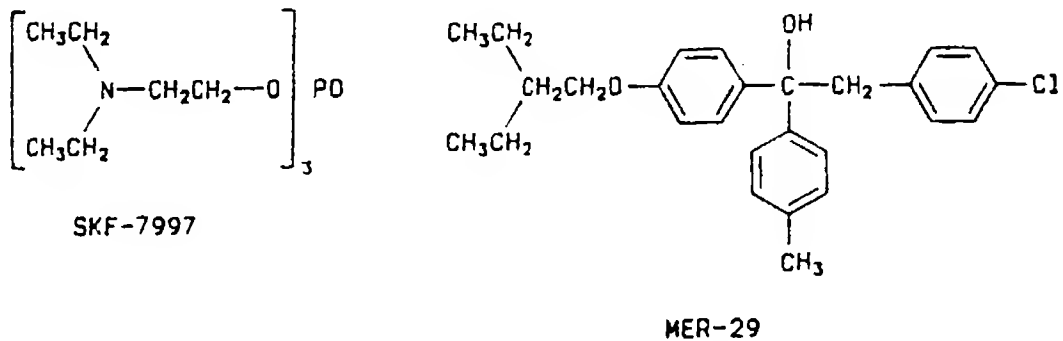
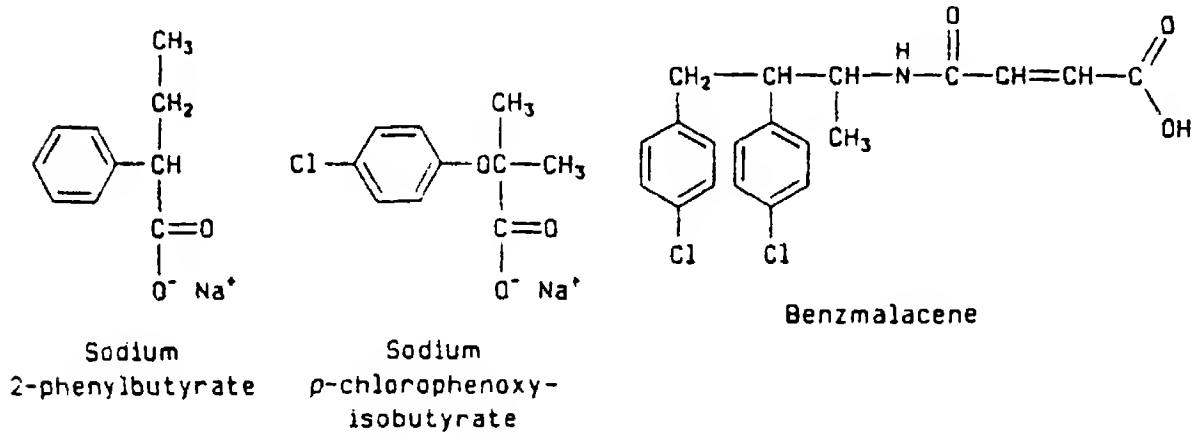
ولا يعتبر كوليستيرول الغذاء المصدر الأساسي للكوليستيرول في الجسم . بل تشارك القناة الهضمية والكبد في تخليق أكثر من ٦٠٪ من هذا الاستيرول في الجسم. ويوجد الكوليستيرول بالجسم في جزئين رئيسيين من أعضاء الجسم : يمثل الجزء الأول الكبد - المرارة - البلازما - كرات الدم الحمراء - الأمعاء ويحتوي هذا الجزء علي ٣٠ : ٥٠ ٪ من الكوليستيرول الكلي بالجسم . أما الجزء الثاني فيحتوي علي ٦٥ : ٧٠ ٪ من كوليستيرول الجسم القابل للتغير ويتمثل في الجلد والأنسجة الدهنية والجهاز العظمي . ويمكن تخفيض معدلات تخليق الكوليستيرول في الكبد نتيجة التغذية علي أغذية غنية

في محتواها من الكولستيرول حيث يعمل ذلك علي منع تراكم الكولستيرول نتيجة للفعل الإغذائي العكسي Feed back mechani المسبب لتقليل نشاط إنزيم HMG-CoA reductase والذي يعتبر العامل المحدد لدرجة تحويل الأسيتات إلي كولستيرول . ولهذا يعتبر هذا الإنزيم الأساس المنطقي في تنظيم أو تأثير هذا الفعل الإغذائي العكسي . ولا يؤثر كولستيرول الغذاء مباشرة علي تنظيم عملية التخليق الطبيعي لمختلف الإستيرولات عن طريق تأثيره علي هذا الإنزيم بل ينحصر تأثيره في خفض معدل التخليق الطبيعي لهذا الإنزيم دون التأثير علي خفض نشاطه الحيوي . وقد يؤثر البروتين الحامل للإستيرول SCP علي هذا الإنزيم بنفس الطريقة . ويظهر معدلات التغيير في كولستيرول الكبد إختلافا أو ثباتا أثناء اليوم نتيجة لإختلاف مستوى الإنزيم المذكور (HMG-Co A reductase) . ويمكن تلخيص العوامل المؤثرة علي معدل التخليق الحيوي للكولستيرول في الكبد سلبا أو إيجابا في الجدول التالي :

العوامل التي تزيد من معدل التخليق الحيوي	العوامل التي تخفض معدل التخليق الحيوي
هرمون النمو	Growth hormone
الإنسولين	Insulin
هرمون الدرقية	Thyroid hormone
الكاتيكولامينات	Chatecolamines
-----	-----
الأنوثة	Female
التغذية	Feeding
دهن الغذاء	Dietary fat
الكولستيرامين	Cholestyramine
-----	-----
إستئصال النخامية	Hypophysectomy
البول السكري	Diabetes
الجلوكوكورتيكويدات	Glucocorticoids
الجلوكاجون	Glucagon
الإستروجين	Estrogen
الذكورة	Male
الصيام	Fasting
إنخفاض دهن الغذاء	Low fat diet
الكولستيرول	Cholesterol
أملاح الصفراء	Bile acids

مثبطات التخليق الحيوي للكوليستيرول : Inhibitors of Cholesterol Biosynthesis

نورد فيما يلي التركيب البنائي لبعض المواد ذات التأثير المثبط لتخليق الكوليستيرول ولقد تم تكوين هذه المركبات كمحاولة لتنظيم التخليق الطبيعي للكوليستيرول من الناحية الأكلينيكية في حالات زيادة تركيزاته في الدم Hypercholesterolemia والتي تعبر عن الظواهر المألوفة نتيجة لإختلال عمليات تمثيل الليبيدات .



ويمكن تلخيص فعل كل من هذه المركبات في تنبيط التخليق الحيوي للكوليستيرول

فيما يلي :

(١) يوقف المركبين Sodium p-chlorophenoxyisobutyrate and Sodium 2-phenylbutyrate

والمعروف بإسم Clofibrate بداية تخليق الكوليستيرول عن طريق تداخلها في عملية حمضلة

Acylation لقرين الأنزيم A (Co-A) .

(٢) يوقف المركب Benzmalacene تخليق الكوليستيرول عن طريق التأثير علي المنطقة ما بين

Farnesyl pyrophosphate and Isopentenyl pyrophosphate

(٣) يمنع المركب SKF - 777 بكفاءة عملية حلقنة (cyclization) المركب

2,3 epoxide of squalene

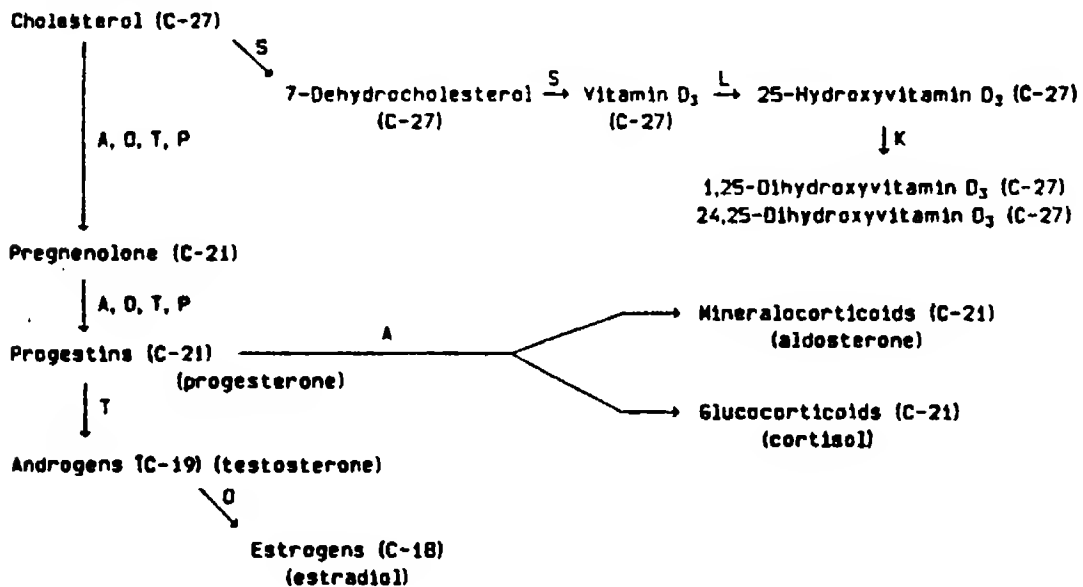
(٤) يمنع كل من المركب MER-29 والمركب 22,25-diazacholesterol إختزال

Desmosterol إلي كوليستيرول .

(٥) يمنع المركب AY - 9944 تحول hydrocholesterol - 7 الي كوليستيرول .

التخليق الحيوي للستيرويدات Biosynthesis of Steroids

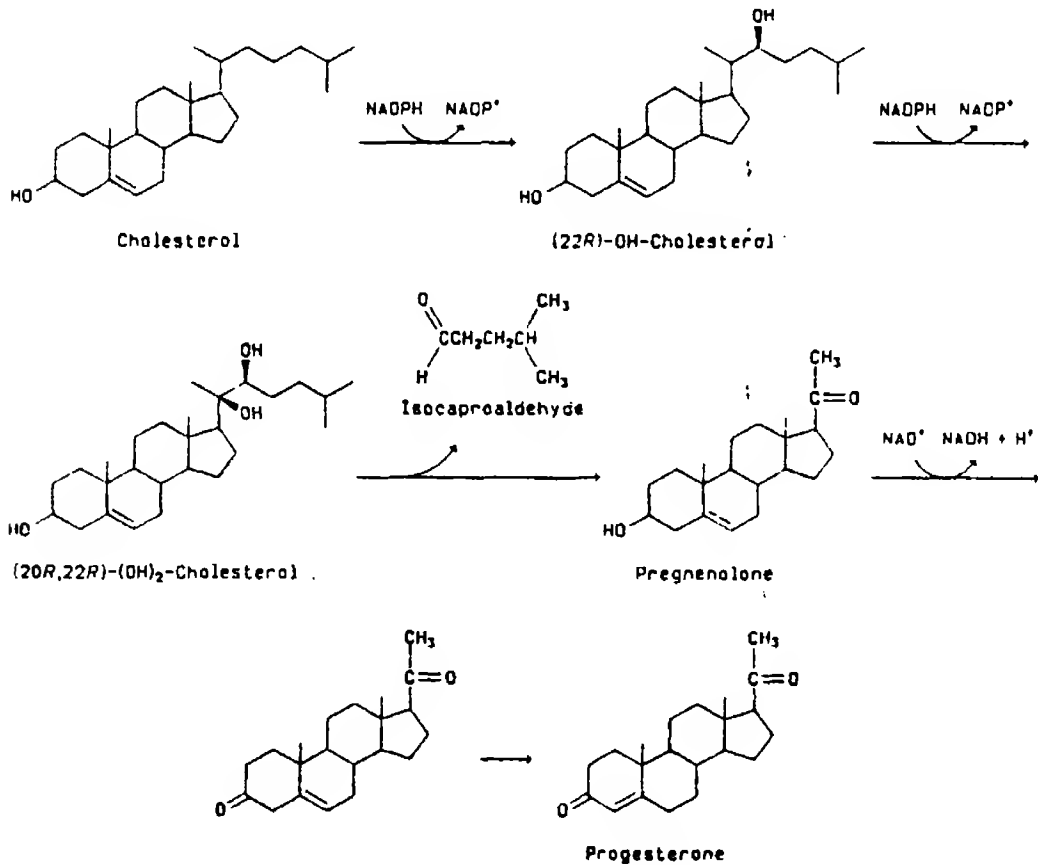
تعتبر قشرة غدة فوق الكلية (الأدرينال) والغدد الجنسية (المبايض في الإناث والخصي في الذكور) الأعضاء الأساسية التي يتم فيها التخليق الحيوي لخمسة أقسام من الهرمونات الستيرويدية وهي : الستيرويدات-الأندروجينات-البروجستينات-الجلوكوكورتيكويدات - المنيرالوكورتيكويدات بالإضافة إلى المشيمة التي تعتبر من أهم مصادر تكوين الستيرويدات وبعض الهرمونات الأخرى أثناء الحمل فقط . ويعتبر الجلد والكبد والكلبي أماكن التخليق الحيوي للقسم السادس من الهرمونات الستيرويدية والتي تشتق من فيتامين (D) . أما أحماض الصفراء والتي تعتبر القسم التركيبي السابع من الستيرويدات الشدية والتي ليس لها أي نشاط هرموني فيتم تخليقها في الكبد . ويمثل الشكل التالي طريق التخليق الحيوي لسته أقسام من الهرمونات الستيرويدية الشدية . وتشير الأرقام المقرونة بالحرف (C) والموضوعة بين قوسين إلى عدد ذرات الكربون في المركب الستيرويدي أما أماكن حدوث التخليق الحيوي لكل هرمون فقد أشير له بالحرف (S) للجلد ، (L) للكبد ، (K) للكلبي ، (O) للمبيض ، (P) للمشيمة ، (T) للخصية ، (A) للأدرينال .



أولاً : التخليق الحيوي للبرجينيولون والبروجستينات :

1) Biosynthesis of Pregnenolone and Progestins :

يعتبر تحول الكولستيرول إلى برجينيولون Pregnenolone ثم إلى بروجستيرون Progesterone من الخطوات المشتركة لتكوين الخمسة أقسام من الهرمونات الإستيرويدية السابق الإشارة إليها . ويمكن تمثيل خطوات تخليق البروجستيرون بالتفاعلات الآتية :



والبروجستيرون هو الإستيرويد البروجستيبي الرئيسي في الإنسان ويتم تكوينه في كل من الجسم الأصفر بالمبيض والمشيمة . وستتناول فيما بعد التأثيرات البيولوجية للبروجستيرون .

ثانيا : التخليق الحيوي لكل من الجلو كورتيكويدات والمنيرالوكورتيكويدات :

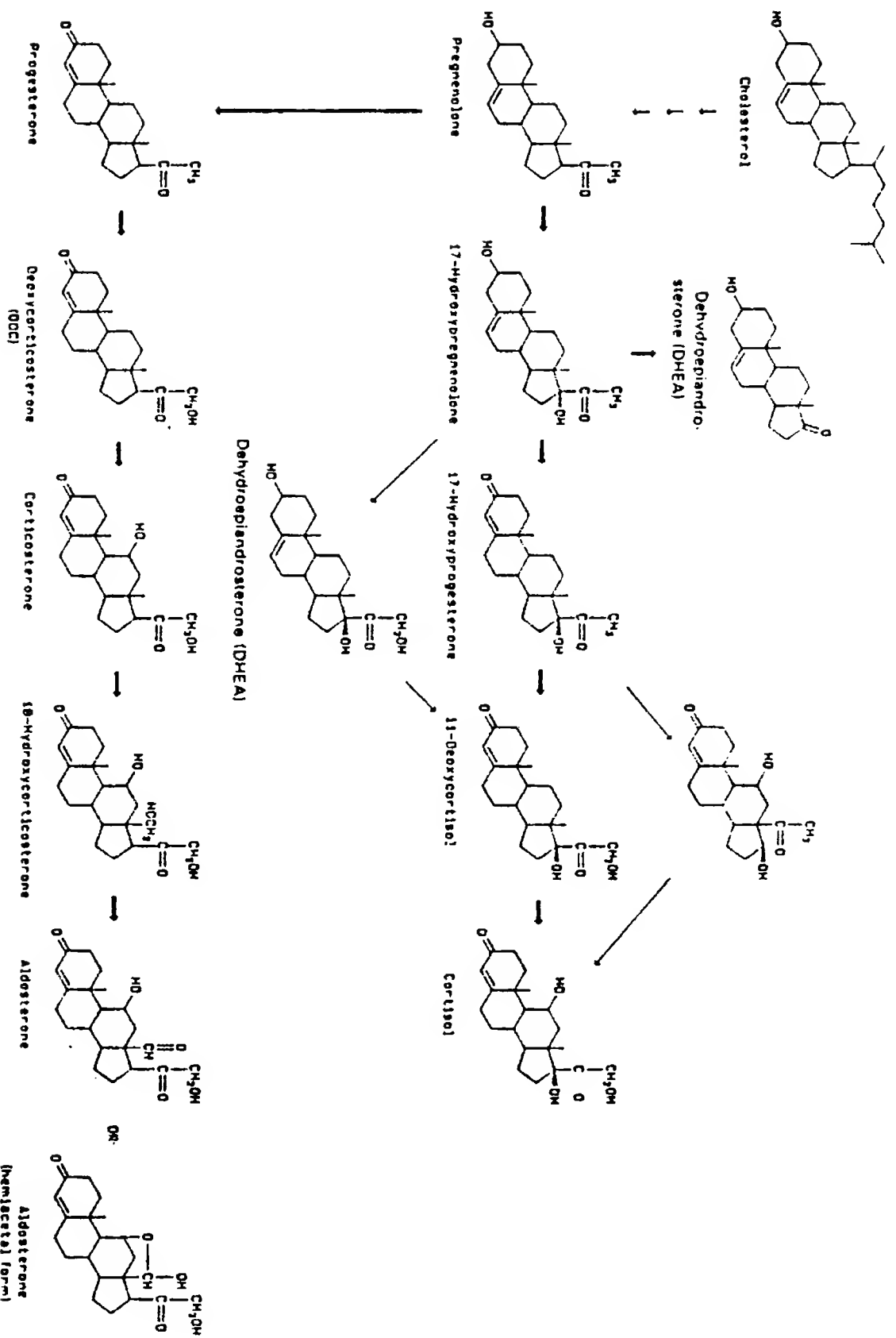
2 : Biosynthesis of gLucocortocoids and Mineralocortocoids :

لقد تم عزل أكثر من ٤٥ إسترويد من مستخلصات غدة فوق الكلية كما أمكن تمييزها كيميائيا . ويتم تخليق الهرمونات الإستيرويدية لغدة فوق الكلية في منطقة القشرة وكلها تتكون من ٢١ ذرة كربون وهي تشمل تحت مجموعتين هما الجلو كورتيكويدات والمنيرالوكورتيكويدات Glucocorticoids and Mineralocorticoids Subclasses وكلتاها تتميز بالخمسة صفات التركيبية التالية :

- (١) وجود مجموعة oxo أي مجموعة كيتونية أو كربونيل علي ذرة الكربون رقم (٣) .
- (٢) وجود رابطة زوجية عند ذرة الكربون رقم (٤) .
- (٣) وجود سلسلتين كربونيتين جانبيتين علي ذرة الكربون رقم (١٧)
- (٤) وجود مجموعة oxo أخرى علي ذرة الكربون رقم (٢٠) .
- (٥) وجود مجموعة هيدروكسيل علي ذرة الكربون رقم (٢١) .

وتتميز الجلو كورتيكويدات بالإضافة إلي ما تقدم بإحتوائها علي ذرتين هيدروكسيل الأولى علي ذرة الكربون رقم (١١) والثانية علي ذرة الكربون رقم (١٧) . أما المنيرالوكورتيكويدات فتتميز بالإضافة إلي الخمسة مميزات التركيبية السابقة بإحتوائها علي مجموعة هيدروكسيل علي ذرة الكربون رقم (١١) وعلي مجموعة الدهيد (CHO) علي ذرة الكربون رقم (١٨) .

ولقشرة فوق الكلية وعلي الاخص الطبقة الشبكية (Zona reticularis) الإمكانية الإنزيمية لإنتاج إستيرويدات لها نشاط أندروجيني (ذكري) متوسط . ومن هروونات القشرة الأساسية, 4 - androstene 3, 17 - dione , Androsterone , Dehydroepiandrosterone , 4 - androstene 3 - β diol - 17 - one . ويزداد معدل تكوين هذه الهرمونات في بعض حالات أورام الأدرينال ويظهر علي النساء المصابة بهذه الأورام الصفات الذكورية الثانوية كفرط نمو الشعر (Hirsutism) . ويمثل الشكل التالي تخليق الهرمونات الإستيرويدية في قشرة الأدرينال.



ثالثا : التخليق الحيوي للأندروجينات والاستروجينات :

3) Biosynthesis of Androgen and Estrogen :

تتكون كل الأندروجينات من مركبات إسترويدية محتوية علي ١٩ ذرة كربون وتنتج في الذكر في الخصيتين وفي الأنثي في المبيضين والمشيمة . كما تنتج قشرة الأدرينال تحت بعض الظروف إستيرويدات ذات تأثيرات أندروجينية . وتتميز الأندروجينات في الإنسان بالميزات التركيبية التالية :

- (١) غياب السلسلة الجانبية المكونة من ذرتين كربون والموجودة علي ذرة الكربون رقم (١٧)
- (٢) وجود أكسوجين علي ذرتي الكربون رقم (٣) ، (١٧) .

ويبين والجدول التالي الإستيرويدات التي تتكون طبيعيا وذات النشاط الأندروجيني

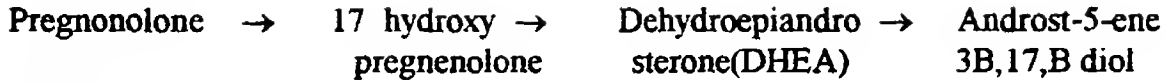
مرتبة تنازليا حسب درجة نشاطها الهرموني :

اسم المركب الأسترويدي الأندروجيني	درجة نشاطه الهرموني (%)
5 - dihydrotestosterone (5 - DHT)	150 : 200
Testosterone	100
Androstenediol	65
Androst - 4 - ene - 3 , 17 -dione	25
Androsterone	10
Dehydroepiandrosterone	10

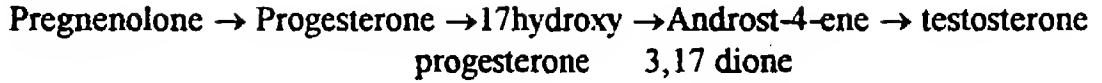
وتمثل التفاعلات الآتية طريقة التخليق الطبيعي للتستوستيرون من البرجنيولون ومنها يتضح

وجود طريقين تمثيليين Metabolic pathways لتكون التستوستيرون من البرجنيولون وهما :

5 pathway



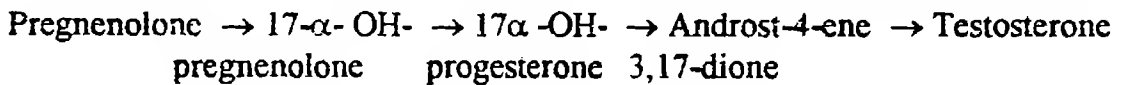
4 pathway



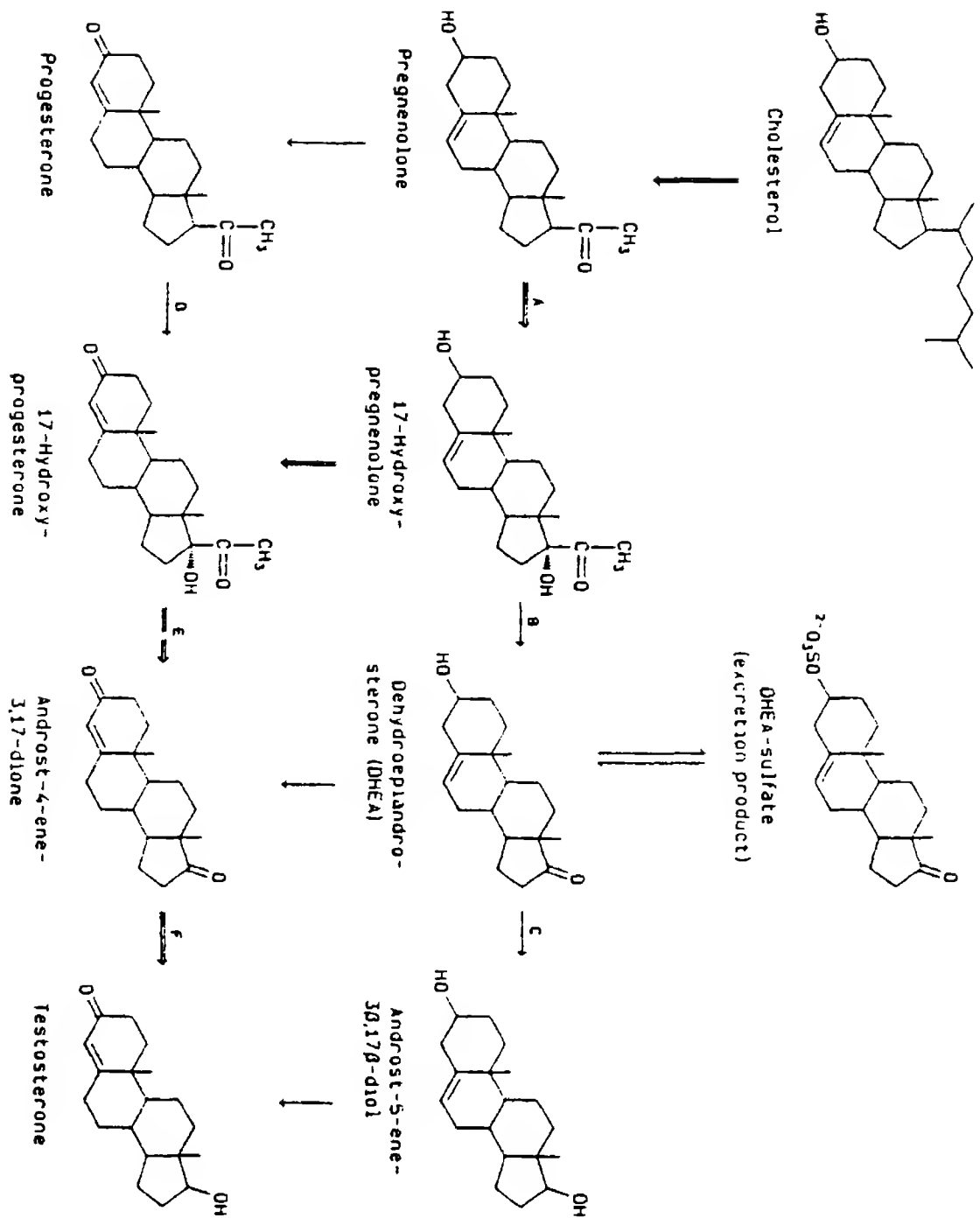
ويتضح من هذه التفاعلات أيضا إمكانية تحول المركبات الإسترويدية الوسطية الناتجة من التفاعل (5) إلى المركبات الإسترويدية الوسطية في التفاعل (5) وذلك بأكسدة مجموعة الإيدروكسيل على ذرة الكربون رقم (3) الموجودة في الوضع بيتا إلى مجموعة كيتون (oxo) بواسطة إنزيم 3 بيتا إسترويد هيدروجيناز (3 β Steroid hydrogenase) مع إنتقال الرابطة الزوجية الموجودة بين ذرتي الكربون (6,5) لتصبح بين ذرتي الكربون (5,4) بواسطة إنزيم (4 - 5 isomerase) .

ويعتقد أن المركب (5 DHT) 5 dihydrotestosteron هو الصورة من التستوستيرون ذات الفعالية الهرمونية . وهناك من الدلالات ما يشير إلى تخليق هذا المركب في الخصية والجلد وغدد تحت الفك إلا أنه يتكون أساسا في غدد خاصة مثل البروستاتا .

أما في الإناث فيوجد من الدلالات ما يشير إلى تكوين الأندروجينات في قشرة الأدرينال بواسطة كل من الطريقتين (5 , 4) إلا أنه يبدو أن الطريق الأساسي لتكوين الأندروجينات بالقشرة تتمثل في نوع من الاندماج بين الطريقتين كما يتضح مما يأتي :



ويمكن تصوير تفاعلات التخليق الطبيعي للأندروجينات فيما يلي :



وتعتبر الإستروجينات من الإستيرويدات ذات الـ ١٨ ذرة كربون والتي يتم تخليقها في مبايض الإناث سواء بواسطة الحويصلات المبيضية أو الأحسام الصفراء كما تخلق في المشيمة الجنينية . أما في الذكور فيمكن للخصي تحت ظروف خاصة تخليق الأسترايول كما يمكن لقشرة الأدرينال في كل من الذكر والأنثى إنتاج كميات قليلة من الإسترون estrone من الـ androst - 4 - ene - 3,17 - dione .

هذا وتتميز الإستروجينات في الرجل من الناحية التركيبية بالصفات الآتية :

- (١) فقد ذرة الكربون رقم ١٩
- (٢) وجود حلقة أروماتية (A) .
- (٣) غياب السلسلة الموجودة علي ذرة الكربون رقم ١٧ والمكونة من ذرتين كربون
- (٤) وجود أكسوجين فعال علي كل من ذرة الكربون رقم ٣ و ١٧ وعلي ذرة الكربون رقم ١٦ في حالة الأستريول .

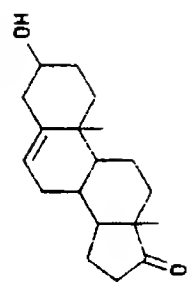
ولا يقتصر النشاط الإستروجيني علي التراكيب الإستيرويدية فحسب بل يمكن لبعض المركبات مثل الـ diethylstilbesterol من إظهار تأثيرات إستروجينية فعالة . وتعتبر المركبات الإستروجينية الثلاثة الآتية من أكثر المركبات الإستروجينية تكونا في الطبيعة :

Estra - 3,17 β - diol (estradiol 17 β)

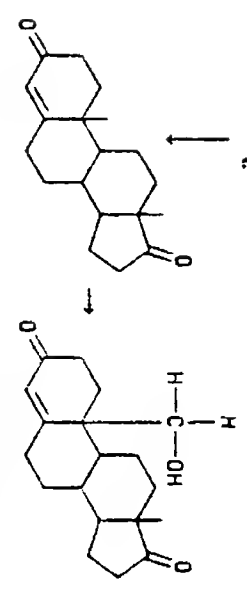
Estra - 3,16, 17 β - triol (estriol)

estrone

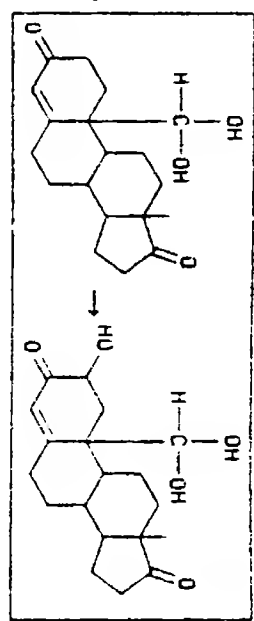
وتوضح التفاعلات الآتية طريقة التخليق الحيوي لأكثر المركبات الإستروجينية شيوعا مع ملاحظة أن المركبات المحاطة بالمستطيلين تم تمييزها - بطريقة لا لبس فيها - علي الصورة الحرة أي الغير مرتبطة بالجانب النشط للإنزيم أو الإنزيمات .



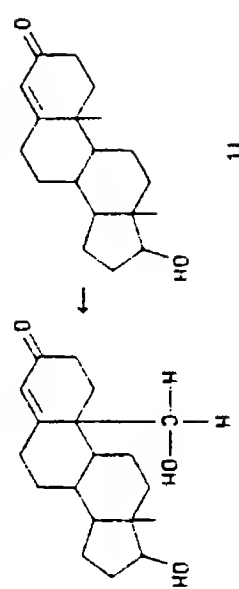
Dehydroepiandrosterone



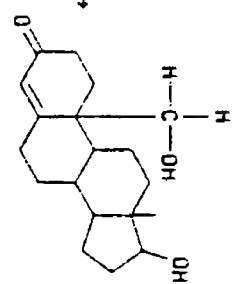
19-Hydroxy-4-androstenedione



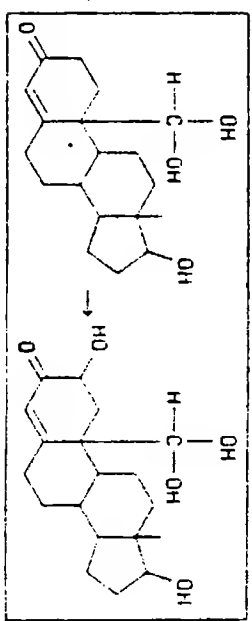
Estrone



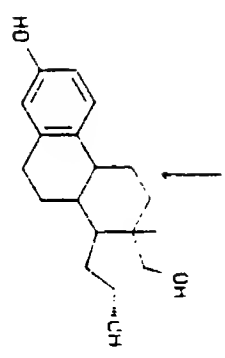
Testosterone



19-Hydroxy-testosterone



Estradiol-17β



Estrone

غدة فوق الكلية

Adrenal Gland

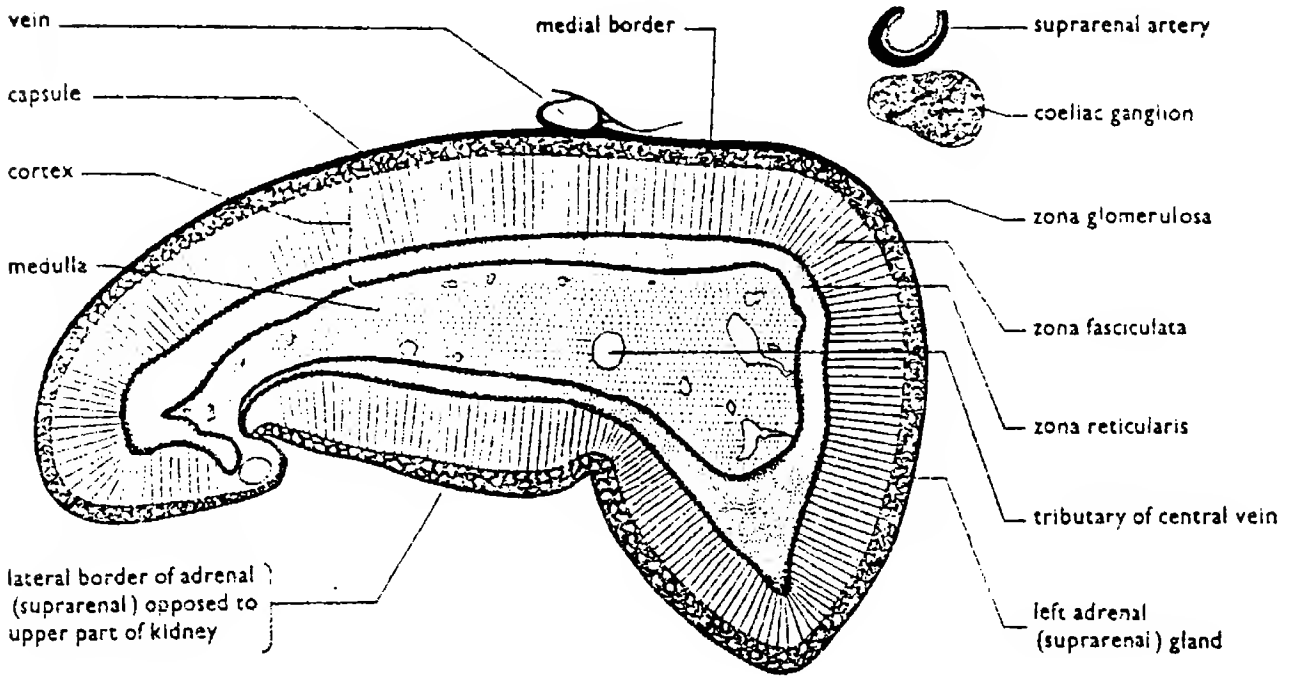
الموقع والشكل العام للغدة :

وتسمى أيضا غدة فوق الكلية (Suprarenal gland) أو غدة الكظر . وهي عبارة عن زوج من الغدد تقع منغمسة في النسيج الدهني علي الجانب الأمامي لكل كلية خلف الغشاء البريتوني . ويختلف شكل الغدة باختلاف موقعها علي الكلي فتلك الواقعة فوق الكلية اليمنى تأخذ شكل الهرم بينما تكون تلك الواقعة علي الجهة اليسرى هلالية الشكل . وعلي الرغم من ذلك فإنه من السهل تمييزها في حيوانات التجارب . وفي القطاعات المحضرة حديثا - يبدو جزء من القطاع مصفر اللون هو عبارة عن القشرة (Cortex) وجزء آخر محمر هو عبارة عن النخاع (Medulla) الذي يتميز بغناه في الإمداد الدموي . أما إذا حفظت الغدة في بيكربونات البوتاسيوم قبل تجهيزها - فتبدو القشرة باهتة اللون أما النخاع فيبدو أصفر بني اللون ويرجع لون النخاع هذا إلي حدوث التفاعل الكرومافيني (Chromaffin reaction) نظرا لوجود هرمون الأدرينالين (أحد هرمونات النخاع) في خلاياه . كما يعطي الأدرينالين لونا أخضرا مع كلوريد الحديدك (Ferric chloride) .

وتوجد الغدة داخل كبسولة سمكية من نسيج ضام ليفي يحتوي علي ألياف عضلية قليلة . والجزء الخارجي من الكبسولة سائب وهو منغمس في النسيج الضام الخلالي Areolar connective tissue المحيط به .

ويختلف شكل وحجم ولون الغدة باختلاف الحيوانات . ويتراوح لونها من الأصفر الباهت إلي اللون البني المحمر . وهي تبعا لوحدة الوزن أكبر في الحيوانات الصغيرة عنها في الحيوانات الكبيرة فالغدة في الحصان مثلا مفلطحة الشكل بنية اللون محمرة طولها ٩ : ١٠ سم وعرضها ٣ : ٤ سم وسمكها ١٥ سم ووزنها ٢٨ : ٥٦ جم . بينما تكون في الثور هرمية

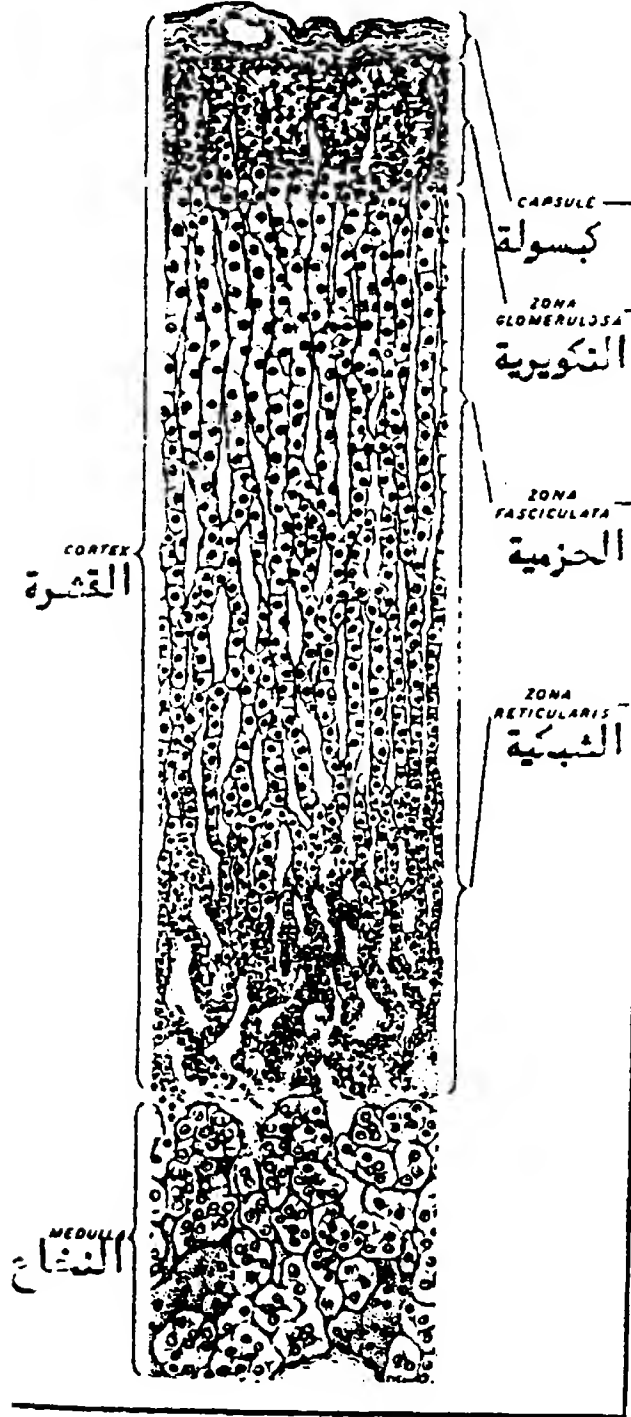
الشكل ويوجد علي الجانب الخلفي منها ممر الوريد الأحوف السفلي Posterior vena cava أما في الأرانب فالغدة بيضاوية صفراء اللون تقع علي الجانب الأمامي للكلية . وفي الطيور تكون الغدة مستطية تقع علي الجانب الأمامي لكل كلية وذات لون أصفر . وفيما يلي شكلا يخطييا للغدة مبينا فيه أجزاؤها وتكويناتها المختلفة :



التركيب الخلوي للغدة Histological structure :

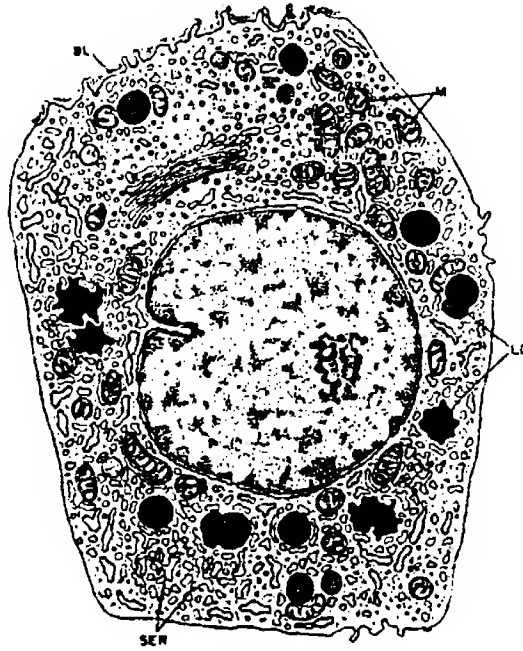
تتركب غدة الأدرينال من جزئين رئيسيين هما القشرة (Cortex) (إلى الخارج) والنخاع (Medulla) (إلى الداخل) في المنتصف . وتعتبر القشرة الجزء من الغدة المسئول عن إنتاج الهرمونات الإستيرويدية مثل الألدوستيرون (Aldosterone) والكورتيزول (Cortisol) والديهيدروإيباندرولاستيرون (Dehydroepiandrosterone) (DHEA) بالإضافة إلى هرمونات أخرى تعتبر نواتج تمثيلية لعملية التخليق الطبيعي لتلك الهرمونات .

ة. وتكون وتفرز الكاتيكولامينات
(والنورإبينفرين (Norepinephrin) .



١) المنطقة التكويرية Zona glomerulosa :

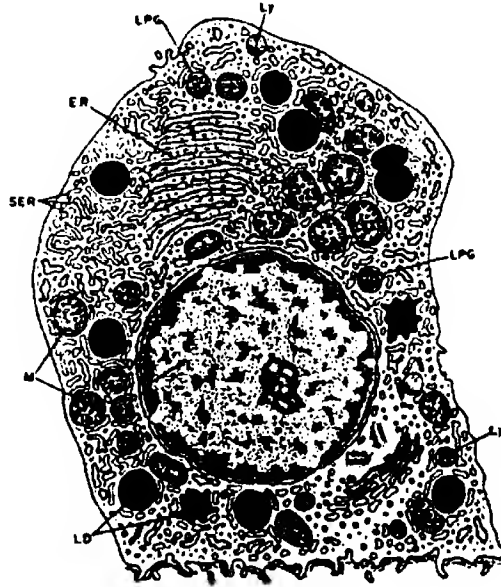
وتقع خلف الكبسولة مباشرة . وتتكون من خلايا عمادية صغيرة غير مصطبغة مكدسة ومنديجة مع بعضها في مجاميع دائرية أو عنقيد . وتمثل هذه المنطقة - علي ما يبدو - منطقة التكاثر ومنها تتكون خلايا المنطقة الحزمية . وترتبط هذه المنطقة بإنتاج هرمونات الـ (Mineralocorticoids) مثل الألدوستيرون (Aldosterone) الذيروكسيكورتيكوستيرون وهي الهرمونات المستولة عن حفظ الإتران الملحي Salt - retaining hormone وفيما يلي شكلا يبين تركيب خلية المنطقة التكويرية . وفيه أشرنا للغشاء القاعدي بـ (BL) وإلى المتوكونديريا بـ (M) وللحبيبات اللييدية بـ (LD) والشبكة الإندوبلازمية الناعمة بـ (SER)



٢) المنطقة الحزمية *Zona fasciculata* :

وهي أسمك طبقات القشرة تترتب خلاياها في أعمدة مختلطة مع مجاميع من النسيج الضام والأوعية الدموية . وتتميز بكبر خلاياها المتعددة الجوانب (Polygonal) ذات نواة حويصلية . وخلايا هذه المنطقة غنية بالليبيدات التي توحد علي هيئة قطرات مستديرة تعطي اللون الأصفر للقشرة في التحضيرات الغير مصبوغة . أما في التحضيرات المصبوغة فإن هذه الليبيدات تذوب وتزول تاركة ورائها فراغات في الخلية . ويمتاز خلايا هذه المنطقة أيضا بإحتوائها علي الكولستيرول وفيتامين (C) . وتتأثر خلايا تلك المنطقة مباشرة بهرمون الـ (ACTH) وتكون وتفرز معظم الجلو كورتيكويدات (Glucocorticoids) مثل الكورتيزول (Cortisol) والكورتيزون (Cortisone) .

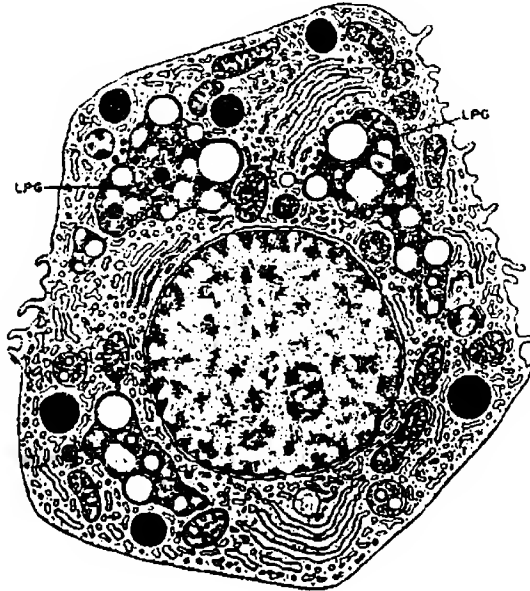
والشكل التالي يوضح تركيب خلية المنطقة الحزمية وفيه أشير للبيوسوم بـ (LY) والحبيبات المصطبغة بالليوفوكسين (LPG) والحبيبات الليبيدية بـ (LD) والميتوكوندريا بـ (M) والشبكة الإندوبلازمية الناعمة بـ (SER) والخشنة بـ (ER) .



٣) المنطقة الشبكية (Zona reticularis) :

وتقع عند نهاية مناطق القشرة للداخل متاخمة للنخاع وتشابه خلايا هذه المنطقة مع خلايا المنطقة الخزمية إلا أن نسبة الليبيدات في الأولى أقل من الثانية بكثير وتكون المنطقة الشبكية مع المنطقة الخزمية وحدة وظيفية واحدة حيث تقوم بتكوين وإنتاج الكورتيزول (Cortisol) بالإضافة إلى الديهيدروإبياندروستيرون (Dehydroepiandrosterone DHEA) (وهو عبارة عن أندروجين ضعيف) وكميات قليلة من التستوستيرون ويقوم هرمون الـ (ACTH) بتحويل خلايا المنطقة الخزمية إلى خلايا المنطقة الشبكية المسئولة عن إنتاج معظم الإستيرويدات. وخلايا هذه المنطقة مرتبة بغير نظام معين تاركة بينها فراغات أو تجاويف عديدة بينها تدخل فيها فروع الشعيرات الدموية القادمة إليها من المنطقة الخزمية. وتتخذ هذه الأوعية الدموية شكل الشبكة. وتتميز خلايا هذه المنطقة بكونها أصغر حجما وأكثر إصطباغا بصبغة الليبوفوكسين (Lipofuscin) (بني ذهبي) من خلايا المنطقة الخزمية.

والشكل التالي يبين تركيب خلية الطبقة الشبكية راعينا فيها نفس الاختصارات.



وفي الطبقة الداخلية للمنطقة الشبكية - يمكن تمييز بعض الخلايا المتحللة وبعض الخلايا الكبيرة الهشة مختلطة بالخلايا العمادية التي يمكن تمييزها بكونها صغيرة معتمة الشكل كما يمكن تمييز بعض الصبغات في بعض الأحيان . وتشير الدلائل علي أن الخلايا الجديدة لهذه المنطقة تتكون نتيجة للإنقسام المتوزي للخلايا الموحدة فيما بين المنطقة المنطقتين الحزمية والشبكية . حيث تتكون نتيجة لذلك الخلايا المتحللة والهشة السابق الإشارة إليها نتيجة لاستمرار الضغط . هذا - وتولي الخلايا الأكلولة باستمرار إلتهام تلك الخلايا المتحللة .

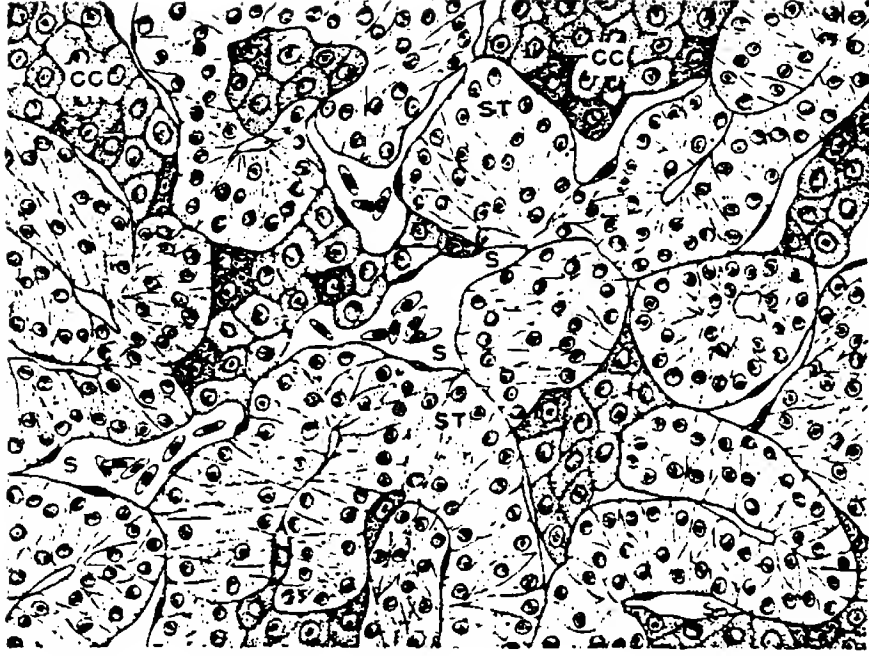
ومن الأشكال التي أوردناها للثلاثة أنواع من خلايا قشرة الأدرينال يتبين لنا إحتواء خلايا المنطقة التكويرية علي ميتوكوندريا طويلة نسبيا بحافة علي هيئة صفائح (Lammellar cristae) وهي تختلف عن الميتوكوندريا الموحدة في باقي مناطق قشرة الأدرينال . وتشابه ميتوكوندريا المنطقة الحزمية مع مثلتها في المنطقة الشبكية .

التركيب الخلوي للنخاع :

يقع النخاع بعد القشرة مباشرة مع وجود إتصال غير منتظم بينهما . ويتكون النخاع من مجاميع من الخلايا المتعددة الجوانب مرتبه كلها حول الجيوب الوريدية Venous sinuses وتحتوي خلايا النخاع التي تكون عادة مدعمة بألياف دقيقة علي حبيبات تعطي التفاعل الكرومافيني Chromaffin reaction الذي ينتج عن أكسدة الكاتيكولامينات (الأدرينالين والنورأدرينالين) . ويمكن تمييز القليل من العقد السمبثاوية المتشابهة إلي حد كبير مع خلايا النخاع الأخرى المحبة . ويظهر بين خلايا النخاع العديد من الأوردة الصغيرة والشريانيات وفي الثدييات - توجد الخلايا الكرومافينية المحتوية علي الأدرينالين بأعداد أكثر من أعداد الخلايا الكرومافينية المحتوية علي النورأدرينالين .

ويوضح الشكل التالي تركيب النخاع في الدجاج . وترمز الحروف (CC) للخلايا

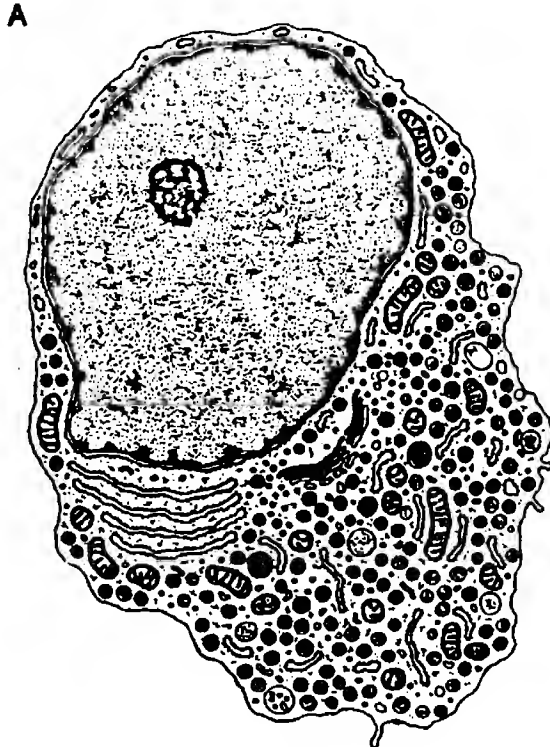
الكرومافينية والحرف (S) للجيوب الوريدية والحروف (ST) لخلايا Steroidogenic tissue



وفي الثدييات - توجد الخلايا الكرومافينية المحتوية علي الأدرينالين بأعداد أكثر من أعداد الخلايا الكرومافينية المحتوية علي النورأدرينالين .

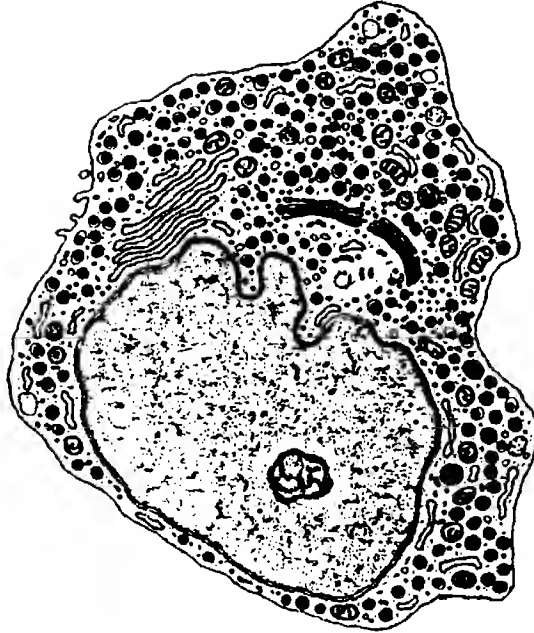
ويعمل الشكل التالي التركيب المثالي لكلا النوعين من الخلايا الكرومافينية

أولا : الخلية الكرومافينية المحتوية علي الأدرينالين :



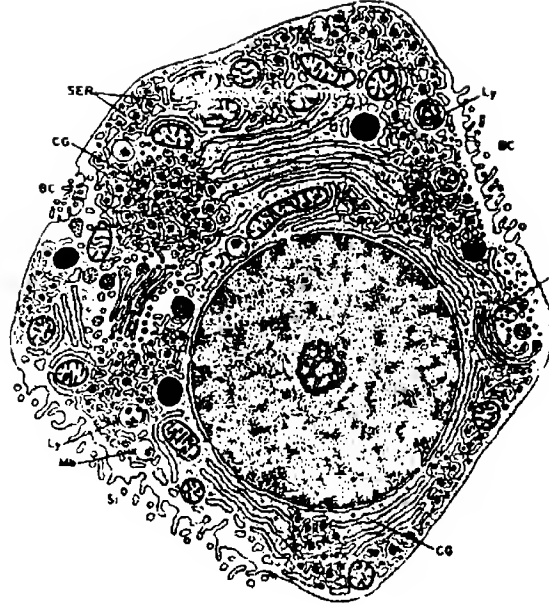
ثانيا : الخلية الكرومافينية المحتوية علي النورإينفرين :

B

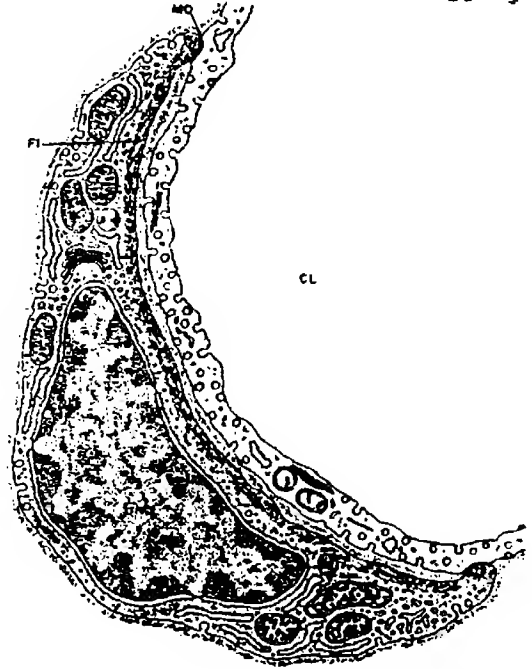
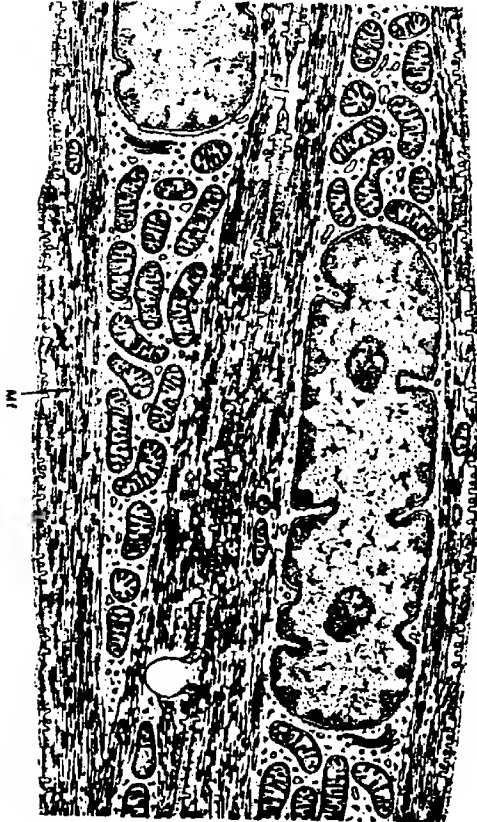


وبلاحظ وجود العديد من السمات الخلوية المشتركة بين النوعين من الخلايا .
وتتميز الخلية بأنها متعددة الجوانب محتوية علي نواة كبيرة مستديرة بها واحدة أو أكثر من
الأنوية . ويحتوي سيتوبلازم تلك الخلايا علي العديد من الحبيبات المحتوية علي الكاتيكولامين .
وتوجد الخلايا الكرومافينية أيضا في الكلية والخصي والمبايض والكبد والقلب والقناة
المعدية المعوية . كما توجد هذه الأنواع من الخلايا في الأجسام الأورطية والسباتية والتي لها
وظيفة خاصة كمستقبلات كيميائية (Chemoreceptors) .

وتعتبر خلايا الكبد هي الخلايا المتأثرة بالأدرينالين . ويمثل الشكل التالي التركيب
الدقيق لخلية من خلايا الكبد المتأثرة بالأدرينالين . لاحظ أن (SER) تعني الشبكة
الإندوبلازمية الناعمة والـ (CG) تعني فراغ الشبكة الإندوبلازمية و(G) تعني أجسام جولجي
و(LY) تعني الليسوسوم والـ (BC) تعني قنية صفراوية والـ (Mb) يعني الجسم الدقيق .

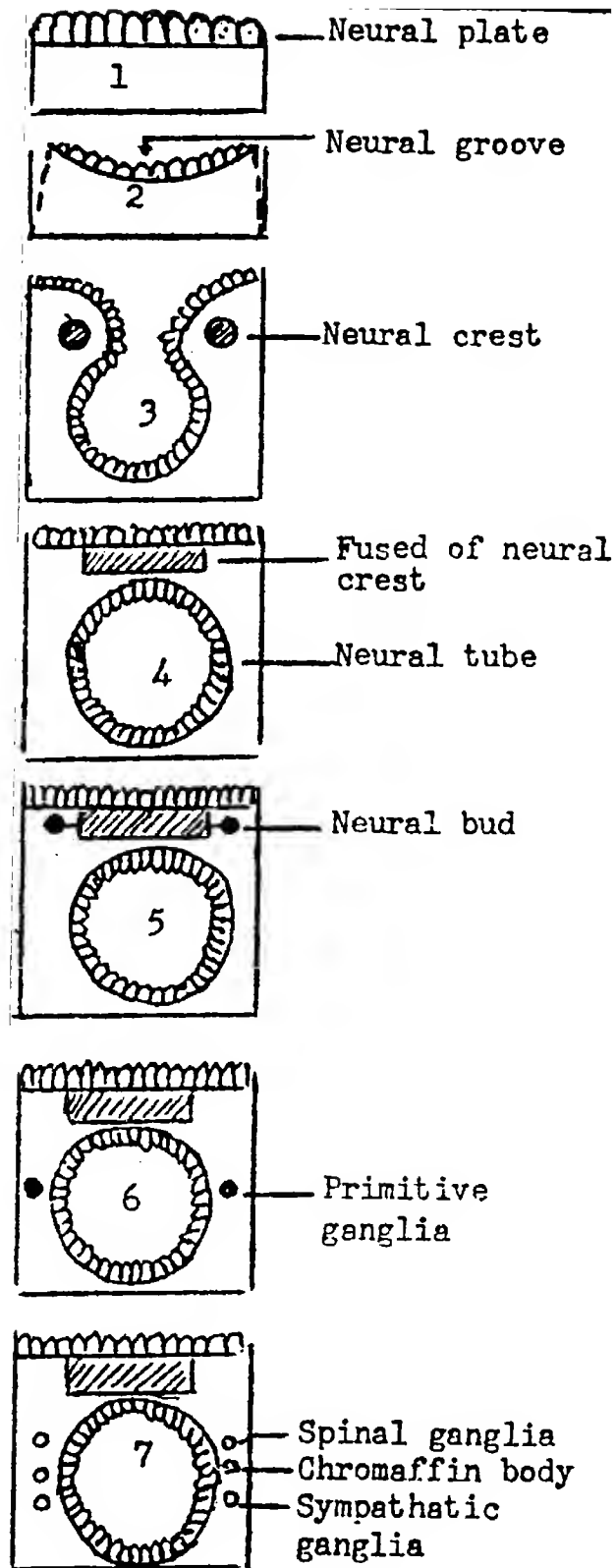


وتعتبر خلايا الطبقة الطلائية الداخلية للشريانيات والأوعية الدموية والتي تسمى خلايا الـ (Pericytes) وخلايا العضلات الناعمة لأوعية الدموية من الخلايا المتأثرة بهرمون الإدرينالين



خلية الـ (pericytes)

خلية العضلة الناعمة



ثم يلتحمان بعد ذلك نتيجة لحدوث إنقسام في خلاياها مكونة أنبوبة تعرف بالأنبوبة العصبية (Neural tube) والتي لا تنفصل تماماً عن الإكتودرم بل تظل متصلة به عن طريق الـ (Fused of neural crest) الذي ينشأ به زوج من البراعم العصبية (Neural buds) التي سرعان ما تنفصل عن الـ (Fused of neural crest) لتكون ما يعرف بالعقدة العصبية الأولية (Primitive ganglia) تتحرك العقدة العصبية الأولية إلى الناحية البطنية حيث تصبح بعد ذلك علي جانبي الأنبوبة العصبية . ونتيجة لحدوث إنقسام وتضاعف في العقدة الأولية يتكون جسمان يعرف الأول منها بالجسم الخلوي المحب للتلوين (Chromaffin cell body) أما الثاني فيعرف بالعقدة السمبثاوية (Sympathatic ganglia) ويكون الجزء المتبقي العقدة الشوكية (Spinal ganglia) . يهاجر الجسم المحب للتلوين (Chromaffin cell body) عن طريق الوريد الأدرينالي ويصل إلى القشرة حيث يخترقها مكونا نخاع الأدرينال.

أما قشرة الأدرينال فتنشأ من الـ (Coelomic epithilium) الموحود في الزاوية المحصورة بين الغدة الجنسية والمساريقا الظهري للأمعاء .

الأمداد الدموي للغدة :

تغذي الغدة بالدم الشرياني عن طريق فروع تأتي لها من الشرايين الآتية :

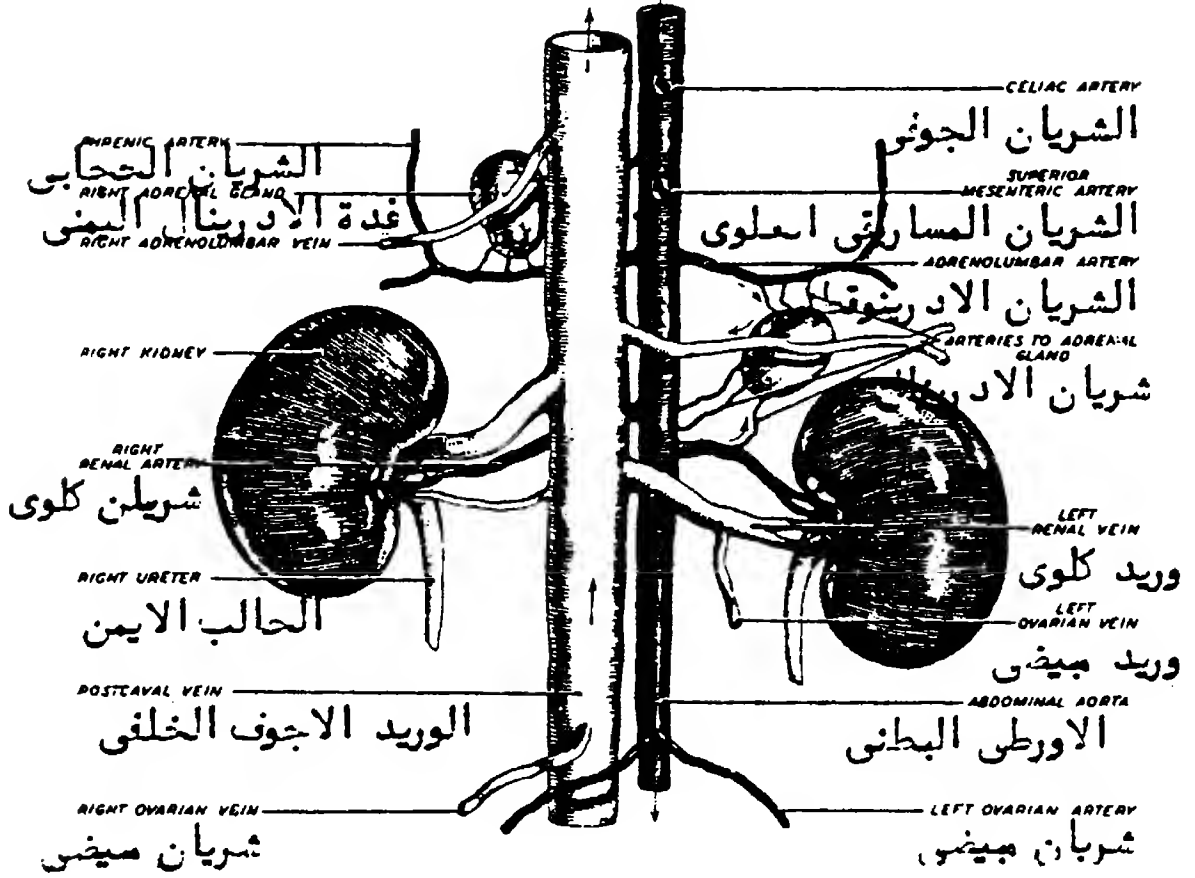
- | | |
|---------------------------|------------------------------|
| Abdominal aorta | ١) الأورطي البطني |
| Superior mesentric arthey | ٢) الشريان المساريقي الأمامي |
| Gonadal arteries | ٣) شرايين الغدد الجنسية |
| Renal arteries | ٤) الشرايين الكلوية |
| Adrenolumbers arteries | ٥) الشرايين الأدرينوقطنية |

أما الدم الوريدي للغدة فيصب في وريد رئيسي مركزي هو الوريد الكلوي

(Renal vein) عن طريق الأوردة القطنية الأدرينالية (Adrenolumbers) والذي يصب

بدورة في الوريد الأوجوف السفلي inferior vena cava

ويمكن تصوير الإمداد الدموي للغدة بالرسم التخطيطي التالي :



الإمداد العصبي للغدة :

تحتوي كبسولة الغدة علي ضفيرة من ألياف عصبية غير مغمدة والتي تعرف علميا بإسم Plexus of non - myelinated nerve fibers كما تحتوي علي خلايا عقدية (Ganglion cells) منتشرة قادمة من الجهاز العصبي السمبثاوي . ترسل هذه الضفيرة العصبية ألياف رقيقة إلي القشرة حيث تنتهي نهايتها علي شكل شبكي مكونة مجاميع من الخلايا . وتصل إلي نخاع الغدة - بالإضافة إلي ذلك - حزم من ألياف عصبية قبل عقدية مغمدة تسمى Bundels of pre - ganglionic fibres مكونة ضفائر كثيفة . وتنتهي عند خلايا منتشرة تشبه إلي حد كبير الخلايا العقدية والألياف قبل العقدية السابق الإشارة إليها . ولذا يمكن إعتبارها

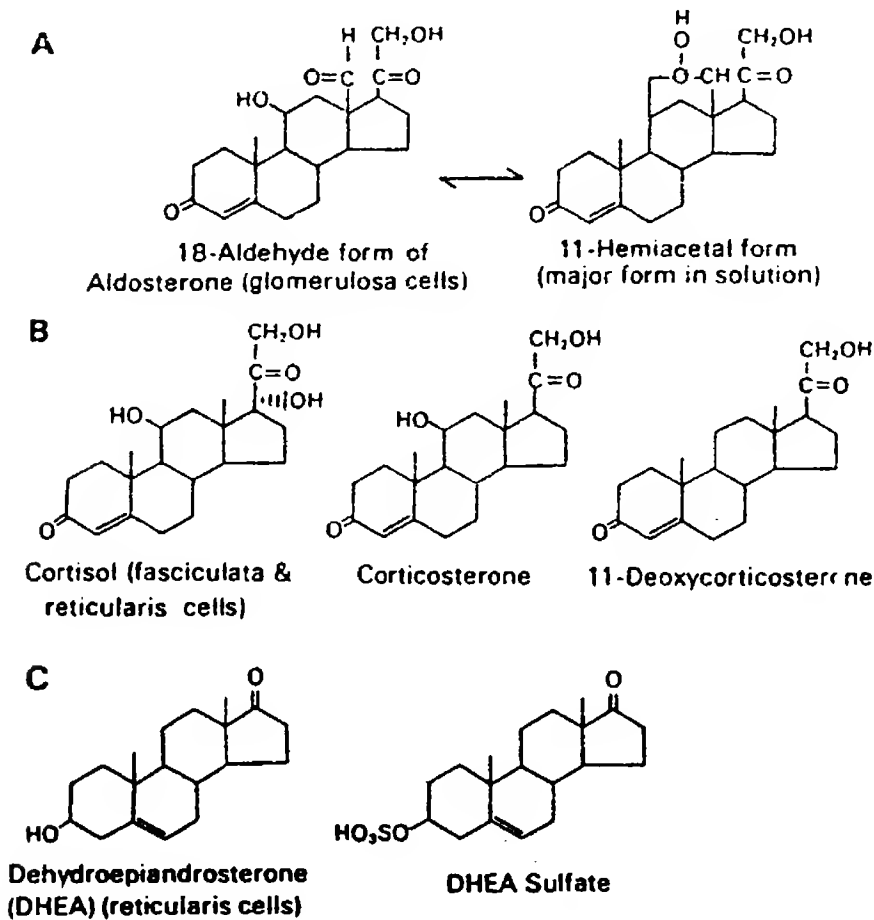
خلايا عصبية بين عقدية متحورة Modified post - ganglionic nerve fibres كما هو مذكور في الكثير من المراجع العلمية . وتؤدي هذه الخلايا وظيفة إفرازية حيث ثبت أنها مصدر لإفراز هرمون الأدرينالين و النورأدرينالين . وعموما يمكن القول أن التنبيه العصبي للغدة يأتي من العصب الحشوي (Splanchnic nerve) .

هرمونات قشرة غدة فوق الكلية

Adrenocortical Hormones

مقدمة :

تفرز خلايا القشرة هرمونات إستيرويدية نورد التركيب البنائي لأهمها في الشكل التالي :



ويعتبر الكورتيزول (Cortisol) الهرمون الرئيسي الذي يفرز إستجابة للتعرض لأي إجهاد (Stress) أما الألدوستيرون (Aldosterone) فهو الهرمون الإستيرويدي الذي يلعب دورا هاما في التوازن المائي وتنظيم ضغط الدم علي الكلي بالمحافظة علي أيونات الصوديوم من أن تفرز في البول. وتفرز الخلايا الداخلية للقشرة هرمونا ثالثا هو Dehydroepiandrosterone (DHEA) ومشتقاته (Sulfatide and Sulfate) والذي يعرف القليل عن نشاطه الحيوي عدا أنه عبارة عن أندروجين ضعيف ويمكن أن يتحول في كثير من الخلايا بواسطة إنزيم الـ (Aromatase) إلي هرمون إلي إستروجين نشط .

وتعتبر الجلو كورتيكويدات (Glucocorticoids) ضرورية للحياة حيث تؤثر علي العديد من الخلايا بطرق عديدة . فهي في العادة تسبب تكوين بروتينات أو تمنع تكوين بروتينات أخرى بفعلها الناسخ . وتعمل الجلو كورتيكويدات علي زيادة الجليكوجين في الكبد علي وجه الخصوص وزيادة مستوي حلوكوز الدم . وقد يحدث التأثير الأخير عن طريق التنبيه المباشر علي بعض الإنزيمات المحددة لمسار عملية تكوين الجلو كوز (Gluconeogenesis) وعن طريق التأثيرات السلبية للهرمون علي الخلايا الطرفية فيمنعها من أخذ الجلو كوز من الدم ويؤدي إستمرار إرتفاع مستوي الجلو كورتيكويدات في الدم لمدد طويلة إلي موت الخلايا القابلة للتأثر بهذه الهرمونات والتي تشمل الفقد العضلي والنقص المناعي . وقد لا تشمل التأثيرات المبكرة للجلو كورتيكويات نقص المناعة . فقد أشارت نتائج الأبحاث الحديثة علي إمكانية البينا إندورفين (β - Endorfin) - والذي يفرز من الغدة النخامية - مع هرمون الـ (ACTH) من إظهار عمل بعض الخلايا المناعية كإستجابة لأي إجهاد . وللجلو كورتيكويدات تأثيرات غير محدودة علي الخلايا والتي بدونها لا يمكن للعديد من الهرمونات الأخرى من المساعدة علي إنتاج بعض من البروتينات الخلوية الخاصة . ولو أن تأثيرات الجلو كورتيكويدات الغير محدودة غير تامة الفهم حتي الآن إلا أن

تأثيرها ينحصر علي مستوى النسيج البروتيني . فلقد أظهرت نتائج الدراسات الحديثة - ارتباط تأثيرات الجلو كورتيكويدات إلي حد كبير بقدرتها علي تكوين إنزيم (AMP- dependent protein kinase) وتعمل الجلو كورتيكويد - والتي يعتبر عامل قوي ضد الالتهابات - علي العديد من الخلايا عن طريق ميكانيكية المستقبلات العادية ليدفعها إلي تكوين بروتين أو بروتينات تعرف بإسم الليوموديولين (Lipomodulin) وهو منبسط لإنزيم الفوسفوليپاز (Phospholipase A2) وبالتالي فهو يمنع تكوين حمض الأراكيدونيك (Arachidonic acid) وأحماض دهنية أخرى من الفوسفوليبيدات علي غشاء الخلية . وتعتبر هذه الأحماض الدهنية طلائع البروستاجلاندينات Prostaglandins والبروستاسيكلين Prostacyclines والثرومبو كسانات Thromboxanes والليوكوترينات Leukotrienes والتي تسبب بعضها الالتهاب والألم . ويتم منع إنتاج تلك المواد نتيجة لقدرة الجلو كورتيكويد علي إنتاج الليوموديولين (Glucocorticoid - induced lipomodulin) والذي يعطي للجلو كورتيكويد تأثيره المضاد للالتهاب . وينبه الجلو كورتيكويدات إمتصاص أيونات الصوديوم في الخلايا الطلاعية الأنبوية لإمعاء الغليظة والكلي والتي تعتبر إستجابة نوعية لتلك الهرمونات . ويتأثر الإيزان المائي بمعدل إمتصاص أيونات الصوديوم . وتعطي كل هذه التأثيرات والتي تشمل التغيرات التمثيلية النوعية - الموت النوعي للخلايا في حالات معينة - التأثيرات الغير محدودة علي نطاق العديد من الخلايا - الخصائص التأثيرية ضد الالتهابات عن طريق قدرتها علي إنتاج الليوموديولين - تأثيراته علي الإحتفاظ بأيونات الصوديوم - السمات الرئيسية لتأثيرات هذا الهرمون الجهازية .

وتشجع المنيرالوكورتيكويدات (Mineralocorticoids) علي إنتقال الصوديوم والبوتاسيوم المصاحبة عادة للتغيرات في الإيزان المائي . وتعتبر هذه العملية أساسية لإستمرار الحياة إلا أنها قد تحدث في بعض الأحيان في بعض الخلايا بتأثير الجلو كورتيكويدات .

وتعمل كل من الجلو كوكورتيكويدات والمينرالوكورتيكويدات من خلال مستقبلاتها النوعية الخاصة . إلا أنه يمكن لأحدهما - تحت ظروف خاصة - أن يرتبط بمستقبل الآخر . لذا فإنه من المتوقع أن يظهر أحدهما نفس تأثيرات الآخر وعلي الأخص عند حقن كمية كبيرة منه . ويبدو أن لكلا الهرمونين القدرة علي المشاركة في إنتقال الصوديوم داخل الخلايا الطلائية الأنبوبية . وتؤثر المينرالوكورتيكويدات علي الكلبي للمحافظة علي التوازن المائي عن طريق تنظيم دخول الصوديوم ويتداخل في وظيفته مع الفازوبرسين (Vasopressin) . ويتم تنظيم أيونات البوتاسيوم أيضا بواسطة المينرالوكورتيكويدات . ويعتبر إفراز هرمون الألدوستيرون بكميات فعالة تحت ظروف الإجهاد (Stress) فقط من السمات الخاصة له . ويتمتع هرمون (Dehydroepiandrosterone) (مشتقاته الكريتيية بالذات) بكونه ذو تركيز عالي في تيار الدم . ولم يتم إكتشاف مستقبلات لهذا الهرمون حتي الآن . ويعتقد أنه المصدر الرئيسي للأندروجينات (التستوستيرون) في الإناث . ويبدو أن لهذا الهرمون أهمية في تطور الجنين وإمداد الخلايا بطلايح تكوين الإستروجين بالإضافة إلي إعطاء بعض الخلايا وظائف وقائية بطريقة غير مفهومة حتي الآن .

التخليق الحيوي الطبيعي لهرمونات قشرة غدة فوق الكلية :

تشابه طريقة تكوين الهرمونات الإسترويدية بصفة عامة وإستيرويدات قشرة غدة فوق الكلية بصفة خاصة متشابهة من حيث المصدر . فكلها ذات مصدر واحد وهو الكولستيرول الذي يتكون من الأستينات كما سبق أن بينا عند الكلام عن كيمياء الإستيرويدات . وقد يكون من الممكن تكوين هذه الهرمونات من الخلايا مباشرة دون أن يكون الكولستيرول مركبا أساسيا في تكوينها . ويستمر تكوين الإستيرويدات في التشابه حتي يتكون مركب اسمه (17 - OH - progesterone) بعد ذلك تختلف طريقة تكوين الهرمونات الإسترويدية باختلاف الأنسجة التي تنتجها . فهي في المبيض تختلف عنها في الخصية وتلك

تختلف عن قشرة غدة فوق الكلية أو الجسم الأديمي ما وضعناه في موضعه .
وتبين المعادلات الآتية طريقة التخليق الطبيعي لهرمونات قشرة غدة الأدرينال المختلفة . ونشير
الحروف الموضوعة علي كل تفاعل إلي الإنزيم الخاص بهذا التفاعل وهو ما بينا إسمه أسفل هذا
الشكل . وقد نقلناه عن V . H . T . James and J . Landon

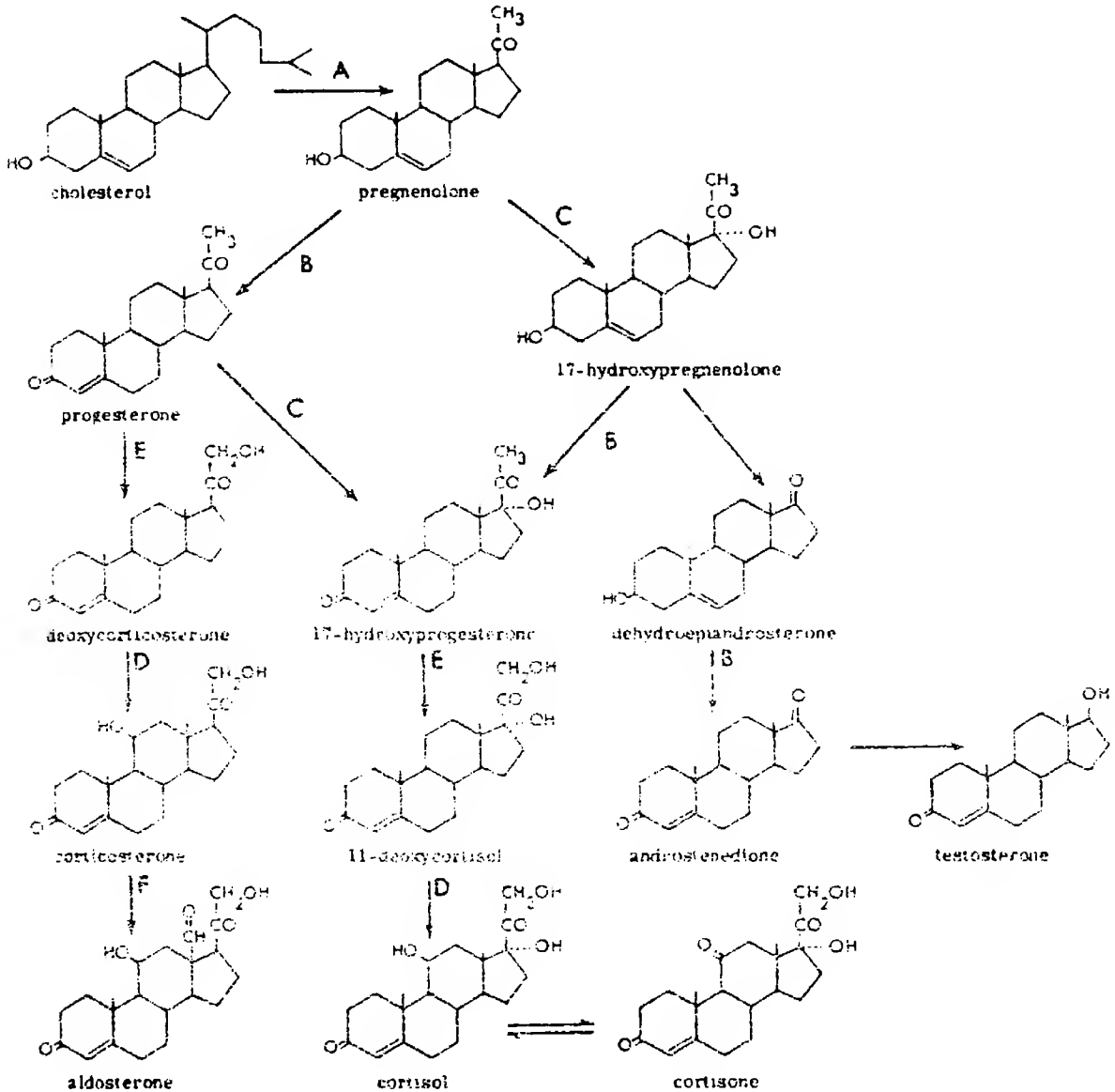


Fig. 50.12 Pathways of the biosynthesis of adrenal steroids. The enzymes involved are as follows:

A, desmolase; B, Δ^5 -isomerase 3β -hydroxydehydrogenase; C, 17α -hydroxylase; D, 11β -hydroxylase; E, 21 -hydroxylase; F, 18 -oxidase. (After V. H. T. James and J. Landon.)

ولإنزيم (3 β -hydroxysteroid dehydrogenase - isomerase - 17 α) دور هام جدا في التفاعلات السابقة حيث يلزم لتحويل البرجنانولون (pregnenolone) إلى بروجستيرون (progesterone) كما يلزم لتحويل (17 α -hydroxypregnenolone) إلى (17 α -hydroxyprogesterone) ويساعد إنزيم (11 β -hydroxylase) في تكوين الكورتيزول بإدخال مجموعة (OH) على ذرة الكربون رقم ١١ في المركب (11-deoxycortisol) وتشمل الخطوات النهائية لتكوين الألدوستيرون (Aldosterone) إستبدال الميثايل على ذرة الكربون رقم ١٨ بمجموعة ألدهيد.

مصادر الكولستيرون وإنتاج الجلو كورتيكويدات :

يعتبر الكولستيرون المادة الأساسية التي يتكون منها الهرمون الإستيرويدي مباشرة . ويتم تخليق الكولستيرون أساسا في الكبد والقناة الهضمية كما يخلق بكميات كبيرة في بعض الأنسجة الأخرى . ويمكن نقل الكولستيرون المخلوق إلى الخلايا الطرفية كمكون من ليوبروتينات الدورة الدموية . وتمتص الليوبروتينات بواسطة العديد من الخلايا ومنها خلايا قشرة الأدرينال حيث يتم تحليلها داخل تلك الخلايا إلى كولستيرون حر يتم تخزينه كإسترات حمض دهني للكولستيرون داخل الحبيبات الدهنية . ويتم تنشيط تحول تلك الإسترات إلى كولستيرون حر مرة أخرى عن طريق التنبيه الخلوي بواسطة هرمون الـ (ACTH) الذي يقوم بزيادة معدل تكوين الـ (cAMP) وإنزيم الإستراز (Estrase) بواسطة أيونات الكالسيوم أو عملية الفسفرة (Phosphorylation) .

ويعتبر الكورتيزول الناتج الرئيسي لخلايا المنطقة الحزمية (Zona fasciculata) في قشرة غدة فوق الكلية للإنسان . بينما يعتبر الألدوستيرون الناتج الإستيرويدي الأساسي للمنطقة التكويرية (Zona glomerulosa) أما المنطقة الشبكية (Zona reticularis) فهي التي تقوم بإنتاج هرمون الـ (Dehydroepiandrosterone) ومشتقاته الكيريتية . ولقد سبق أن ناقشنا طريقة التخليق الطبيعي لتلك الهرمونات من الكولستيرون . إلا أننا نود هنا من أن نقرر

أن طبيعة الناتج الإستيرويدي تكون محكومة بالتخصص النوعي للإنزيمات التي تنتجها خلايا كل منطقة من مناطق قشرة غدة فوق الكلية . فمثلا :

(١) لخلايا المنطقة الحزمية (*Zona fasciculata*) القدرة علي إنتاج الإنزيمات التالية :

(١) ١٧ ألفا هيدروكسيلاز 17 α - hydroxylase

(٢) ٢١ هيدروكسيلاز 21 hydroxylase

(٣) ١١ بيتا هيدروكسيلاز 11 β - hydroxylase

حيث يكون هذه الإنزيمات وإنزيمات أخرى القدرة علي تخليق الكورتيزول .

(٢) أما خلايا المنطقة التكويرية (*Zona glomerulosa*) فليس لها القدرة علي إنتاج إنزيم

الـ ١٧ ألفا هيدروكسيلاز (17 α - hydroxylase) بل تنتج الإنزيمات الآتية :

(١) ٢١ هيدروكسيلاز 21 hydroxylase

(٢) ١١ بيتا هيدروكسيلاز 11 β - hydroxylase

(٣) ١٨ هيدروكسيلاز 18 hydroxylase

كل هذه الإنزيمات لها القدرة علي إنتاج الألدوستيرون أكبر من الكورتيزول .

ونود هنا أن نؤكد ما سبق أن ذكرناه من كون إنشقاق السلسلة الجانبية الكولستيرول تعتبر العامل المحدد لباقي خطوات تكوين الهرمونات الإستيرويدية في ميتوكوندريا خلايا قشرة غدة فوق الكلية . وليست هذه العملية بسيطة أو تتكون من خطوة واحدة من التفاعلات بل أنها قد تشمل العديد من الخطوات التي يلزمها قرابة أربعة إنزيمات مختلفة كما سبق أن بينا عند كلامنا عن التخليق الطبيعي للإستيرويدات . ويتحدد نوع الهرمون الإستيرويدي التي تقوم خلايا قشرة غدة فوق الكلية المختلفة بإنتاجها علي نوع الإشارة الصادرة لتلك الخلايا وعليه فيقوم هرمون الـ (ACTH) بتنبيه خلايا المنطقة الحزمية والشبكية لإنتاج الكورتيزول وهرمون الـ Dehydroepiandrosterone أما تنظيم إفراز الألدوستيرون فسيتم مناقشته لاحقا .

هرمون إفراز الهرمون المنبه لقشرة غدة فوق الكلية :

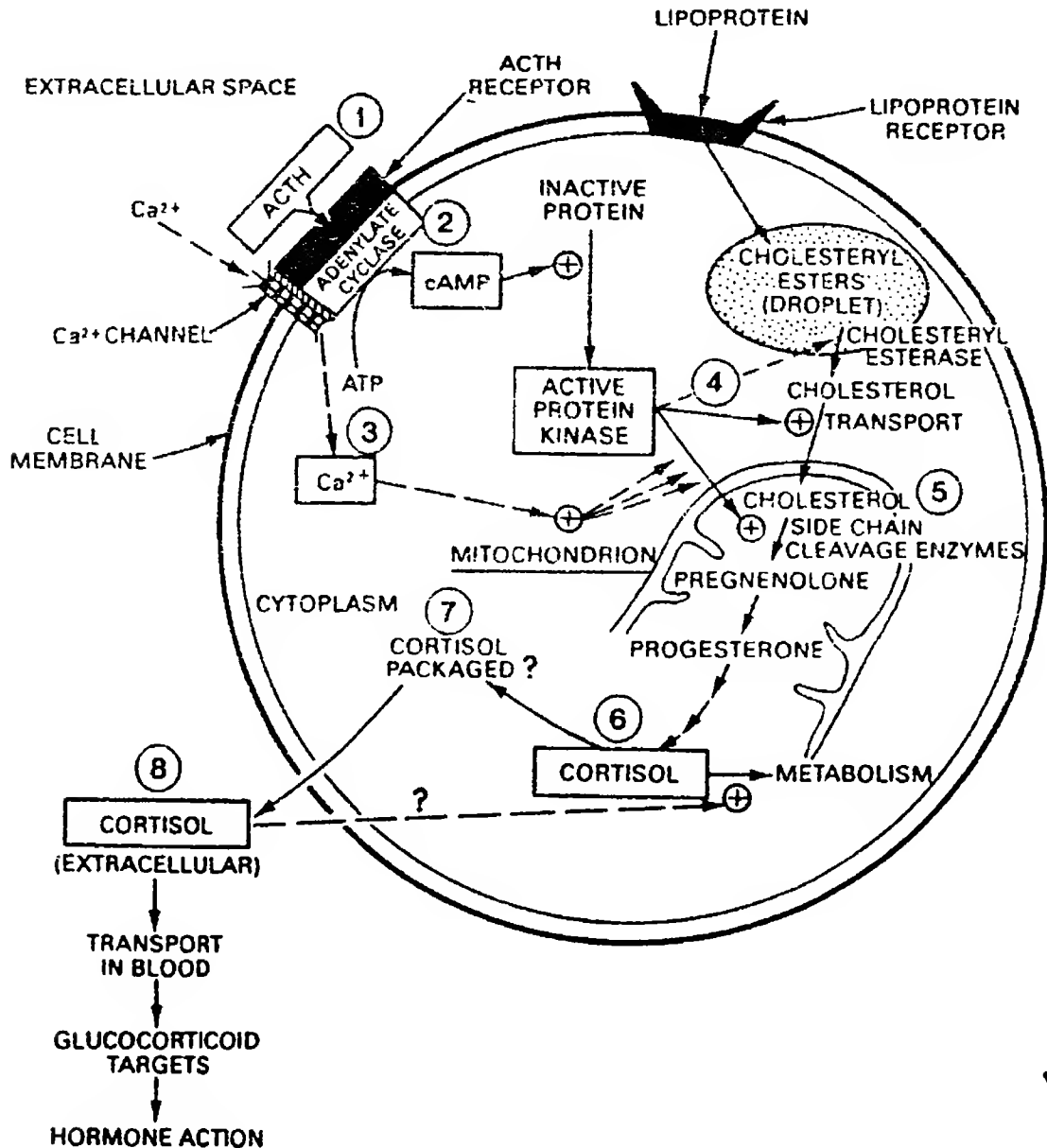
Corticotropin Releasing Hormone (CRH) :

يتكون هرمون الـ (CRH) من سلسلة واحدة مستقيمة مكونة من ٤١ حمضا أمينيا سبق أن أوضحنا تتابع الأحماض الأمينية فيها . ويتم تخليق الـ (CRH) في الهيبوثالاماس نتيجة لحدوث إشارات عصبية خاصة من الجهاز العصبي الطرفي (Limbic system) . ويتم إفراز الـ (CRH) من خلايا خاصة في الهيبوثالاماس ليصل إلى الدورة البائية المغلقة التي تربط الهيبوثالاماس بالنخامية الغدية ليؤثر علي الأخيرة لإفراز هرمون الـ (ACTH) . إلا أنه يبدو وجود نشاط خاص لهرمون الـ (CRH) في أنسجة أخرى مثل قشرة المخ والكبد .

ميكانيكية فعل هرمون الـ (ACTH) :

كما سبق أن ذكرنا فإن الـ (ACTH) عبارة عن هرمون بيتيدي يفرز من النخامية الغدية كاستجابته لإفراز هرمون الـ (CRH) من الهيبوثالاماس . ويتركب الـ (ACTH) من بيتيد مستقيم السلسلة يحتوي علي ٣٩ حمضا أمينيا . ويتمثل تتابع الأحماض الأمينية من ١ : ١٣ في كل من الـ (ACTH) وهرمون (α MSH) . كما يتشابه تتابع الأحماض الأمينية من ١١ : ١٧ لهرمون الـ (β - MSH) مع تتابع الأحماض الأمينية من ٧ : ١٠ لهرمون الـ (ACTH) ويؤدي هذا التشابه التركيبي بين الـ (ACTH) وهرموني (α and β MSH) إلى الاعتقاد بوجود علاقة تكوينية في إغدار كل من الـ (ACTH) والـ (MSH) من مركب طبيعي مشترك (Common precursor) إلا أنه يبدو أن خلايا النخامية الغدية المعروفة بإسم الـ (Corticotrophic cells) في الإنسان تفرز الـ (ACTH) والبيتا إندورفين فقط . ويحدث صبغات الجلد المميزة لتأثير هرمون الـ (MSH) في حالات نقص إفراز هرمون الـ (ACTH) . ولا يعرف علي وجه التحديد كيف يفرز هرمون الـ (MSH) في هذه الحالة غير أنه من الممكن تكوين الـ (α MSH) من تحلل الـ (ACTH) . ونود هنا أن نعيد إلى الأنهان ما سبق ذكره

من تكون كل من الـ (ACTH) والـ (MSH) والـ (α - lipotropin) من تعبير جيني واحد حيث يكون هذا الجين حمض نووي ريبوسومي رسول (mRNA) يترجم إلى مركب قبل بروتيني (Preprotein) يعرف بإسم (Opicortin precursor) أو (Proopiomelanocortin) ويرتبط هرمون الـ (ACTH) - بعد إفرازه في تيار الدم من الخلايا المكونة له في النخامية (Corticotrophic cells) - بمستقبله الخاص الموجود علي خلايا الطبقة الخزمية والطبقة الشبكية في قشرة غدة فوق الكلية وذلك تحت تأثير الفعل المنبه لهرمون الـ (CRH) من الهيبوثالاماس. عندئذ تحدث في تلك الخلايا من قشرة غدة فوق الكلية إستجابات وتفاعلات تؤدي إلى تكوين وإفراز الكورتيزول علي النحو الذي يمكن إجماله تصويريا في الشكل التالي .



من هذا الشكل يتضح أنه عند تمام حدوث إرتباط بين الـ (ACTH) ومستقبله الموجود علي الغشاء الخلوي لخلايا المنطقتين الحزمية والشبكية من قشرة غدة فوق الكلية يحدث تفاعلات واستجابات خاصة في تتابع نوحزه في الثمانية خطوات التالية مرتبة رقميا كما في الشكل .

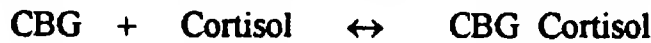
- (١) تنبيه إنزيم الـ (Adenylate cyclase) وتكوين الـ (cAMP) من الـ (ATP) .
- (٢) قد يحدث تنبيه قنوات الكالسيوم (Calcium channel) أيضا .
- (٣) يزداد معدل دخول أيونات الكالسيوم إلي داخل الخلية فيرتفع تركيزها في السيتوبلازم .
- (٤ و ٥) يؤدي إرتفاع مستويات الـ (cAMP) إلي تنشيط إنزيم الـ (Protein kinase) الذي يقوم بفسفرة بروتينات معينة مما يؤدي إلي التحلل المائي (hydrolysis) لإسترات الكولستيرول بواسطة إنزيم (Cholesterol estrase) إلي كولستيرول مما يزيد من إنتقال الكولستيرول إلي الميتوكوندريا فيزداد معدل تخليق إنزيمات إنشقاق السلسلة الجانبية للكولستيرول المسماه (CSCCE) Cholesterol side chain cleavage enzymes في الميتوكوندريا . ويعتبر معدل تكوين هذه الإنزيمات زيادة أو نقصا من العوامل المحددة لتخليق الكورتيزول .
- (٦) وقد يؤدي إرتفاع أيونات الكالسيوم الحرة في السيتوبلازم إلي تنبيه التفاعلات المؤدية إلي تكوين الكورتيزول: كولستيرول ← برجنانولون ← بروجستيرون ← كورتيزول
- (٧) يفرز الكورتيزول المتكون إلي خارج الخلية إلي الفراغ البين خلوي Extracellular space
- (٨) وقد يكون لإرتفاع مستوي الكورتيزول في الفراغ البين خلوي تأثير إغذائي عكسي سالب (Negative feedback effect) علي خلايا غدة فوق الكلية عن طريق زيادة معدل تثيل الكورتيزول داخل تلك الخلايا حيث يتحول إلي صورة غير نشطة وقد يتم ذلك نتيجة لزيادة معدل نشاط أو تكوين إنزيم الـ (5 α -reductase) داخل تلك الخلايا
- (٩) ينتقل الهرمون بواسطة الدم حيث يصل إلي الخلايا المستهدفة والتي يحتوي غشاؤها علي مستقبلات خاصة بالكورتيزول . عندئذ يبدأ الكورتيزول في إظهار تأثيراته البيولوجية .

ميكانيكية إفراز الجلو كورتيكويدات Mechanism Of Glucocorticoids secretion

يتم إفراز الجلو كورتيكويدات علي مستويين هما : تكوين الهرمونات الإسترويدية ثم إفراز تلك الهرمونات . ويشمل المستوي الأول إنتقال تلك الهرمونات من الميتوكوندريا إلي سيتوبلازم الخلية أما المستوي الثاني فيمثل خروج أو إفراز الهرمونات خارج الخلية المنتجة له . وتشمل عملية الإنتقال أو الإفراز إنتقال البرحنانولون من الميتوكوندريا إلي السيتوبلازم لصبح تحت تأثير إنزيم الميكروسوم المعروف بإسم الـ 3β -hydroxy-steroid dehydrogenase الذي يحوله إلي بروجستيرون ويقع كل من : إنزيم الـ 21 hydroxylase وإنزيم الـ 17α hydroxylase أيضا في الميكروسومات وهي التي تقوم بتحويل البروجستيرون إلي 17α hydroxydeoxycorticosterone لتكوين الكورتيزول . ويتم خروج الكورتيزول المتكون خارج خلايا الميتوكوندريا ثم إلي خارج الخلية إلي الدورة الدموية غير أنه من غير المعروف طرق حدوث إنتقال الكورتيزول علي أي من المستويين السابقين الذكر حتي الآن . إلا أنه يعتقد أن لأيونات الكالسيوم دورا لا غني عنه في عملية إفراز الهرمون كما أنه يساعد علي إتصال الحبيبات الإفرازية بالسطح الداخلي للغشاء الخلوي للخلية المفرزة

إنتقال الجلو كورتيكويدات داخل الدم Transpot of glucocorticoids in the blood

يوجد بالدم جلوبولين خاص يعرف بإسم الجلوبولين القابل للإرتباط بإسترويدات القشرة (CBG) Corticosteroid binding globulin والذي أحيانا ما يسمى بالترانس كورتين (Transcortin) ويتم تخليق هذا البروتين في الكبد ثم ينتقل إلي الدورة الدموية . ولهذا البروتين قدرة فائقة للإرتباط بالكورتيزول في تفاعل عكسي كالاتي :



وترتبط النسبة العظمي من الكورتيزول بالبروتين في الدورة الدموية وتبقي كمية بسيطة جدا من الهرمون حرة دون إرتباط والتي تدخل إلي الخلية المستهدفة عن طريق الإنتشار. وتناسب

كمية الهرمون الحر الداخلة إلى الخلية المستهدفة مع عدد المستقبلات الخاصة بالهرمون في سيتوبلازم تلك الخلية والتي تكون خالية من الارتباط بالهرمون . وتنفرد كمية من الهرمون من المركب CBG Cortisol مساوية للكمية من الهرمون الحر التي دخلت إلى الخلية المستهدفة .

الأفعال الإغذائية العكسية للجلوكوكورتيكويدات :

لهرمون الكورتيزول تأثيرات إغذائية عكسية على التأثيرات الهرمونية المختلفة المرتبطة بالتغيرات الناتجة عن الإجهاد . وترداد هذه التأثيرات الإغذائية بزيادة كمية المفراز من الهرمون نتيجة للتنبيه الحادث من الـ (ACTH) وعليه فتشير المحور الإغذائي العكسي طويل المدى أو الـ (Long feedback loop) إلى تأثير زيادة إفراز الكورتيزول على الجهاز الطرفي (Limbic system) وعلى كل من الهيبوثالامس والنخامية الغدية . ويتميز التأثير الإغذائي العكسي للكورتيزول على تنبيط (ACTH) . وعموما فتتوقف تلك التأثيرات على كمية مستقبلات الكورتيزول الموجودة على الجهاز الطرفي والهيبوثالامس والنخامية الغدية .

التأثيرات البيولوجية للجلوكوكورتيكويدات :

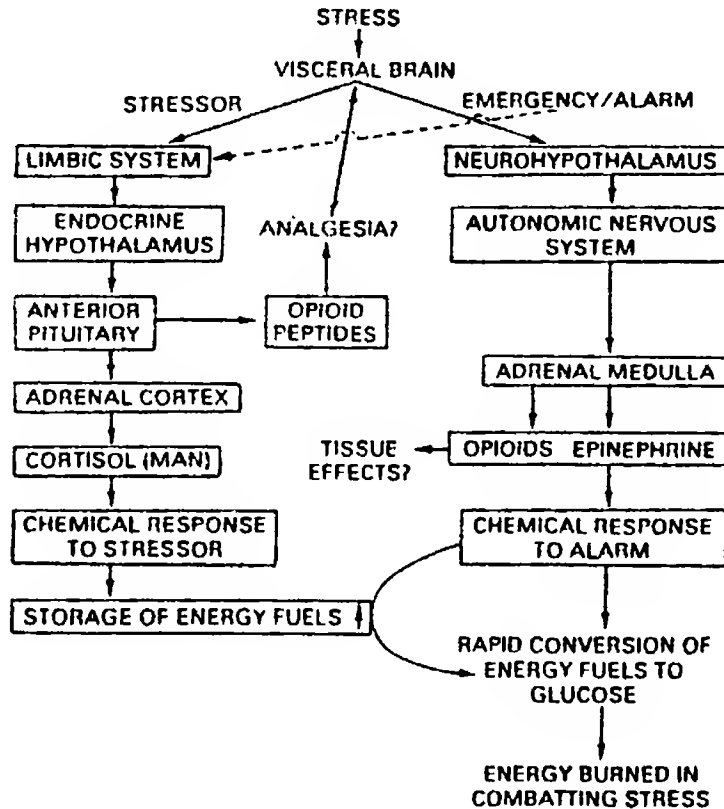
يلعب الكورتيزول دورا هاما في تمثيل كل من الكربوهيدرات والبروتينات والدهون في الجسم . فيؤدي نقصه إلى انخفاض واضح في تركيز جلوكوز الدم (Hypoglycaemia) كما يزيد من الحساسية للإنسولين مع انخفاض في كمية جليكوجين الكبد . وعلى العكس يؤدي زيادة إفراز الكورتيزول إلى زيادة جلوكوز الدم (Hyperglycaemia) مع زيادة كميته في البول (Hyperglycosuria) وزيادة جليكوجين الكبد مع زيادة الحساسية للإنسولين . وعليه يمكن القول أن للكورتيزول تأثير كبير في زيادة تكوين الجليكوجين من الأحماض الأمينية الناتجة من تحلل البروتينات . كما يقلل من مقدرة الأنسجة على امتصاص الجلوكوز . ويزيد إرتفاع البيروفات في الدم مقدرة الكبد على تحويلها إلى جلوكوز . وعليه فقد تكون زيادة الجلوكوز الناتجة عن زيادة كمية الكورتيزول إما عن طريق مواد نرجسية أو مواد غير نرجسية .

ويشجع الكورتيزول هدم البروتينات مما يؤدي إلى ضعف نمو العضلات وقلة سمك الجلد .
ويؤدي الكورتيزول إلى إعادة توزيع الدهن بالجسم حيث يترسب الدهن في مناطق محددة بالجسم كمؤخرة الرأس والبطن . كما يزيد الكورتيزول من ليبيدات الدم عند مرضي السكر مع ارتفاع في الأجسام الكيتونية . ولكن لا تحدث التغيرات الأخيرة في الأشخاص العاديين وذلك لزيادة إفراز الإنسولين في هذه الحالة مما يمنع ظهور تلك الأعراض .
وللكورتيزول تأثير مضاد للهرمون المانع لإدرار البول (ADH) لما له من تأثير على تقليل قدرة الأنبيبات الكلوية على إعادة امتصاص الماء من البول . كما يؤدي الكورتيزول إلى تقليل الفقد في الصوديوم والكلوريد مع إفراز البوتاسيوم من الكلى .
ويزيد الكورتيزول من حموضة العصارة الهضمية كما يزيد إلى حد ما من إنتاج إنزيم الببسين كما يشجع على زيادة مقدرة الأمعاء على امتصاص الدهون الغذائية .
أما تأثير الكورتيزول على الدم فينحصر في أنه يزيد العدد الكلي للكرات الدموية البيضاء وذلك بسبب زيادة معدل تكوينها بينما يقل عدد الكرات الليمفاوية .
علاقة الجلو كورتيكويدات بالإجهاد :

تفرز الجلو كورتيكويدات يوميا بكميات كبيرة نسبيا حيث يظهر إستجابات الجسم الكيميائية الرئيسية للإجهاد . ويحتوي تيار الدم للحيوان المعرض للإجهاد لفترة طويلة على كميات عالية من الكورتيزول عند مقارنته بالحيوان الغير معرض للإجهاد . ويؤثر الكورتيزول على العديد من خلايا الجسم بدرجة تتوافق إلى - حد لا يقبل الشك - مع عدد مستقبلات الجلو كورتيكويدات الموجودة في الخلايا . وتعتبر خلايا الكبد من أهم الخلايا المحتوية على أعداد كبيرة من تلك المستقبلات . يليها الخلايا الليمفاوية وخلايا الغدد التيموسية والكلية . كما قد تبدي كثير من الأنسجة إحتوائها على عدد كافي من مستقبلات الجلو كورتيكويدات . يمكنها من الإستجابة لتأثيرات الإجهاد وعلى الأخص ما كان منه

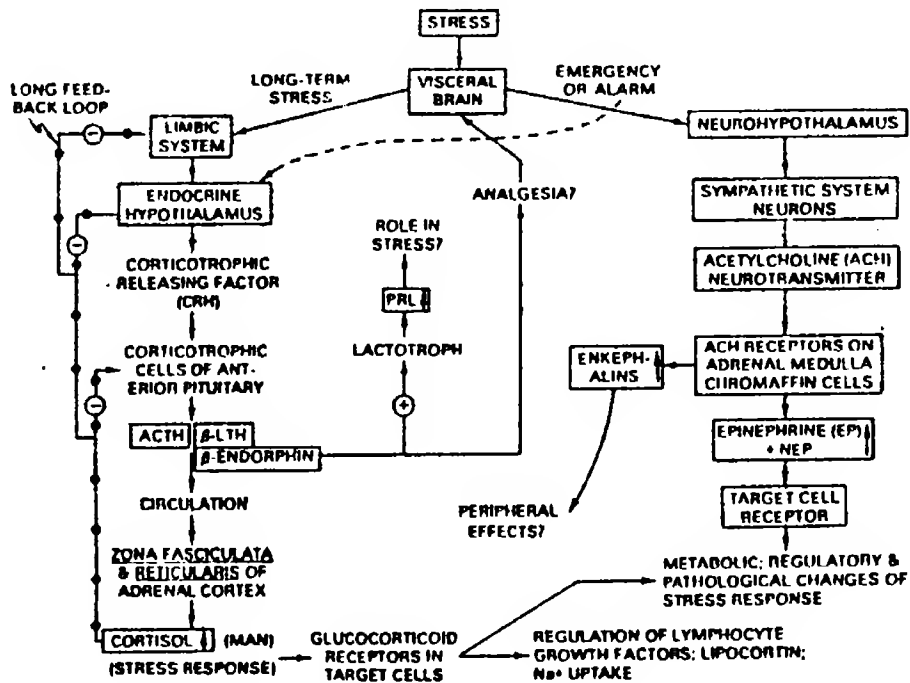
لمدة طويلة . وفي الحقيقة يبدو أن معظم الأنسجة في الحيوانات تحتوي علي كميات معقولة من المستقبلات مما يجعل من الممكن من الناحية النظرية أن يكون لخلايا كل الأنسجة القابلية للتأثر بالإجهاد. ولقد أوضحت بعض الدراسات الحديثة علي إحتواء خلايا الحويصلة الصفراوية وخلايا كيفر Kupffer cells في الكبد علي كميات قليلة من المستقبلات كما تحتوي النخامية المتوسطة (Pars intermedia) علي أعداد قليلة بل يكاد يخلو من المستقبلات . وقد

يختلف الإجهاد طويل المدي Long term stress عن الإجهاد قصير المدي Short term stress حيث يكون الإجهاد في الحالة الأخيرة ناتجا عن الفرع أو الخوف . حيث يقع تنظيم التغيرات الناتجة عن الفرع دقيقة بدقيقة تحت تأثير الهرمونات الكاتيكولامينية وعلي الأخص الأدرينالين الذي يفرز من نخاع غدة فوق الكلية . ويتم تنظيم إفراز الأدرينالين بواسطة الجهاز العصبي الذاتي (Autonomic nervous system) . ويؤدي كل من الإجهاد قصير المدي والإجهاد طويل المدي إلي إفراز الجلو كوكورتيكويدات . ويمثل الشكل التالي مسار تأثيرات الإجهاد طويل المدي والإجهاد قصير المدي علي إفراز كل من الكورتيزول والأدرينالين (الإينفرين) .



وسميت الجلو كوكورتيكويدات بهذا الاسم لما لها من تأثير علي عمليات تخزين الجزيئات الكربوهيدراتية الكبيرة علي صورة إمدادات للطاقة (جليكوجين) بحيث يمكن سحبه وتحويله إلي جلو كوز دقيقة بدقيقة بواسطة الإينفرين (الأدرينالين) للاستعمال اللحظي للطاقة لمواجهة الخوف أو الفزع أو الإنفعالات العصبية (Fight , Flight and Fright) ويشارك العديد من الهرمونات الأخرى في مواجهة الإجهاد والتي تشمل الجلو كاجون وهرمون النمو والبرولاكتين والبيتا إندورفين والفازوبرسين والأنجيوتنسين II والبروستاجلاندينات .

ويمكن تمييز نوعين من الإجهاد الأول الإجهاد ذو المدي الطويل Long-term stress والذي يسبب إفراز الجلو كوكورتيكويدات من قشرة غدة فوق الكلية مثل البرد الشديد وإستمرار الصوت العالي والجروح والحروق الخطيرة والتغيرات البيئية التي تتطلب التأقلم عليها وما يترتب علي ذلك من آثار خطيرة إذا لم يتمكن الكائن الحي من التأقلم عليها . أما الفزع أو الإجهاد الفجائي ذو المدي القصير Short-term stress - الذي قد يشمل نوع من المفاجآت الغير طبيعية مثل الخوف من حدوث حدث معين - فيسبب إفراز الإينفرين أو النورإينفرين من نخاع غدة فوق الكلية وهو ما صورناه في الشكل التخطيطي السابق . ويمكن تصوير الإستجابات والتفاعلات المختلفة التي تحدث نتيجة الإجهاد فيما يلي :



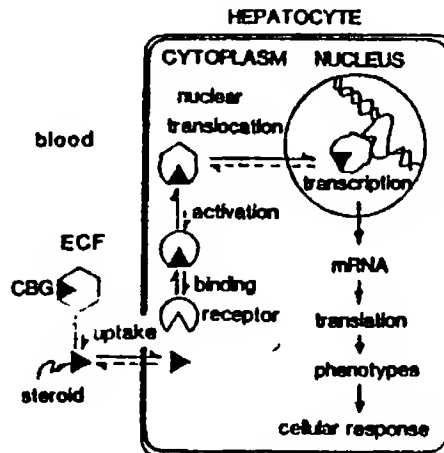
وسيتم مناقشة دور الكاتيكولامينات (الإبينفرين والنورإبينفرين) تفصيلا عند الكلام عن نخاع غدة فوق الكلية . إلا أننا أشرنا إليها في هذا المقام لما لها من دور في تفاعلات الإجهاد الفجائي (أو قصير المدي) بجانب الدور الذي تقوم به الجلو كورتيكويدات . وتنظم التغيرات التمثيلية الناتجة من زيادة إفراز الجلو كورتيكويدات (مثل الكورتيزول) بالكمية المتاحة من المستقبلات البروتينية لتلك الهرمونات الموجودة في سيتوبلازم الخلايا المستهدفة لفعالها مثل خلايا الكبد والخلايا الليمفاوية للغدة التيموسية وخلايا النسيج الدهني وخلايا الكلي والنخامية الغدية ومختلف أجزاء المخ .

فقد المناعة بالجلو كورتيكويدات Immuno suppression by glucocorticoids :

تقع الخلايا المتخصصة في إنتاج الجلوبيولين المناعي (Immunoglobulin) بين الأنواع العديدة من الخلايا التي تضمحل ثم تموت تحت تأثير إرتفاع مستويات الجلو كورتيكويدات . وبذا يتأثر إنتاج الأجسام المضادة — إلى حد كبير — بالجلو كورتيكويدات . ويؤدي إرتفاع مستوي الجلو كورتيكويدات في الدم إلى زيادة أعداد الخلايا المنتجة للجلوبيولين المناعي . غير أنه تتناقص الإستجابات المناعية عند المعاملة بكميات كبيرة ولمدد طويلة بالجلو كورتيكويدات . وقد يرجع ذلك إلى فقد خلايا المناعة لقدرتها علي تكوين إنزيمات الـ (Lymphokine) والـ (Monokine) اللازمة لإنتاج الأجسام المضادة .

تأثيرات الجلو كورتيكويدات علي خلايا الكبد :

يوضح الشكل التالي التأثيرات البيولوجية للكورتيزول علي الخلية الكبدية :

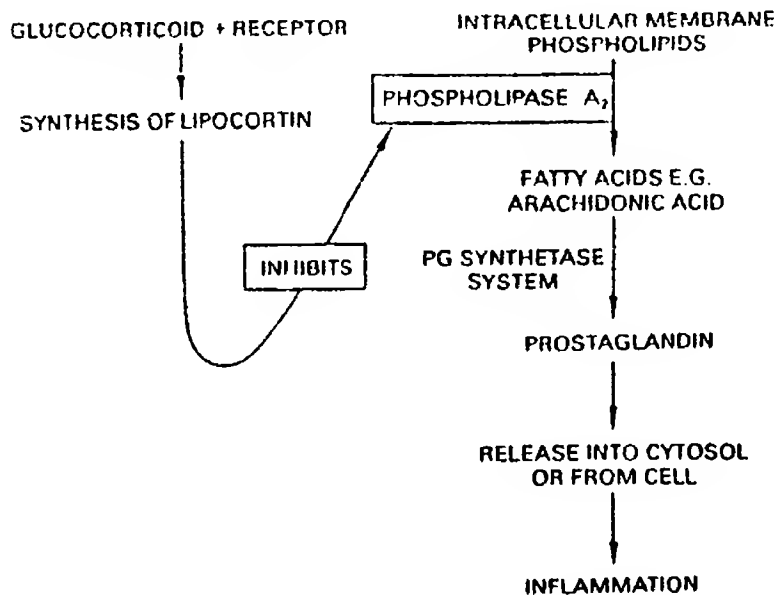


ويتضح من هذا الشكل أنه بعد دخول الكورتيزول داخل الخلية الكبدية عن طريق الانتشار وبعد إرتباطه بمستقبله الخاص الموجود في سيتوبلازم تلك الخلية - ينتقل الهرمون المرتبط بمستقبله داخل نواة الخلية حيث ينبه تكوين الـ (mRNA) الذي يقوم بتخليق بعض البروتينات (الإنزيمات) التي تكسب تلك الخلايا المقدرة علي إظهار إستجابات خلوية لفعل هرمون الكورتيزول . والتي يمكن تلخيصها فيما يلي :

- (١) زيادة تخليق البروتينات - بصفة عامة - في الخلية الكبدية .
- (٢) خفض معدل الإستفادة من الجلوكوز .
- (٣) زيادة معدل تكوين الجلوكوز من اللانثويات (Gluconeogenesis) .

تأثيرات الجلوكوكورتيكويدات المضادة للإلتهاب (Antiinflammatory actions) :

للجلوكوكورتيكويدات القدرة علي تثبيط تخليق البروستاجلاندينات. وينحصر هذا التأثير في كون أن لهذه الهرمونات القدرة علي إنتاج بروتين خاص يسمى الماكروكورتين (Macrocortin) وهو ذو وزن جزيئي ٤٠.٠٠٠ ويعمل هذا البروتين علي تثبيط إنزيم الـ (Phospholipase A₂) الموجود علي حدار الخلية والمسئول عن إنفرااد الأحماض الدهنية الطبيعية لإنتاج البروستاجلاندينات مثل حمض الأراكيدونيك (Arachidonic acid) وهو ما يمكن تصويره في الشكل التالي الذي يوضح قدرة الكورتيزول علي منع الإلتهاب :



ولقد أمكن تحديد تتابع نيوكليوتيدات الـ (mRNA) وتتابع الأحماض الأمينية للـ (Lipocortin) الأدمي نبيته في الشكل التالي :

B

```

Met Ala Met Val Ser Glu Phe Leu Lys Gln Ala Trp Phe Ile Glu Asn Glu
ATG GCA ATG GTA TCA GAA TTC CTC AAG CAG GCC TGG TTT ATT GAA AAT GAA
Glu Gln Glu Tyr Val Gln Thr Val Lys Ser Ser Lys Gly Gly Pro Gly Ser
GAG CAG GAA TAT GTT CAA ACT GTG AAG TCA TCC AAA GGT GGT CUC GGA TCA
Ala Val Ser Pro Tyr Pro Thr Phe Asn Pro Ser Ser Asp Val Ala Ala Leu
GCG GTG AGC CCC TAT CCT ACC TTC AAT CCA TCC TCG GAT GTC GCT GCC TTG
His Lys Ala Ile Met Val Lys Gly Val Asp Glu Ala Thr Ile Ile Asp Ile
CAT AAG GCC ATA ATG GTT AAA GGT GTG GAT GAA GCA ACC ATC ATT GAC ATT
Leu Thr Lys Arg Asn Asn Ala Gln Arg Gln Gln Ile Lys Ala Ala Tyr Leu
CTA ACT AAG CGA AAC AAT GCA CAG CGT CAA CAG ATC AAA GCA GCA TAT CTC
Gln Glu Thr Gly Lys Pro Leu Asp Glu Thr Leu Lys Lys Ala Leu Thr Gly
CAG GAA ACA GGA AAG CCC CTG GAT GAA ACA CTT AAG AAA GCC CTT ACA GGT
His Leu Glu Glu Val Val Leu Ala Leu Leu Lys Thr Pro Ala Gln Phe Asp
CAC CTT GAG GAG GTT GTT TTA GCT CTG CTA AAA ACT CCA GCG CAA TTT GAT
Ala Asp Glu Leu Arg Ala Ala Met Lys Gly Leu Gly Thr Asp Glu Asp Thr
GCT GAT GAA CTT CGT GCT GCC ATG AAG GGC CTT GGA ACT GAT GAA GAT ACT
Leu Ile Glu Ile Leu Ala Ser Arg Thr Asn Lys Glu Ile Arg Asp Ile Asn
CTA ATT GAG ATT TTG GCA TCA AGA ACT AAC AAA GAA ATC AGA GAC ATT AAC
Arg Val Tyr Arg Glu Glu Leu Lys Arg Asp Leu Ala Lys Asp Ile Thr Ser
AGG GTC TAC AGA GAG GAA CTG AAG AGA GAT CTG GCC AAA GAC ATA ACC TCA
Asp Thr Ser Gly Asp Phe Arg Asn Ala Leu Leu Ser Leu Ala Lys Gly Asp
GAC ACA TCT GGA GAT TTT CGG AAC GCT TTG CTT TCT CTT GCT AAG GGT GAC
Arg Ser Glu Asp Phe Gly Val Asn Glu Asp Leu Ala Asp Ser Ala Arg
CGA TCT GAG GAC TTT GGT GTG AAT GAA GAC TTG GCT GAT TCA GAT GCC AGG
Ala Leu Tyr Glu Ala Gly Glu Arg Arg Lys Gly Thr Asp Val Asn Val Phe
GCC TTG TAT GAA GCA GGA CAA AGC AGA AAG GCG ACA GAC GTA AAC GTG TNC
Asn Thr Ile Leu Thr Thr Arg Ser Tyr Pro Gln Leu Arg Arg Val Phe Gln
AAT ACC ATC CTT ACC ACC AGA AGC TAT CCA CAA CTT CGC AGA GTG TTT CAG
Lys Tyr Thr Lys Tyr Ser Lys His Asp Met Asn Lys Val Leu Asp Leu Glu
AAA TAC ACC AAG TAC AGT AAG CAT GAC ATG AAC AAA GTT CTG GAC CTG GAG
Leu Lys Gly Asp Ile Glu Lys Cys Leu Thr Ala Ile Val Lys Cys Ala Thr
TTG AAA GGT GAC ATT GAG AAA TGC CTC ACA GCT ATC GTG AAG TCC GCC ACA
Ser Lys Pro Ala Phe Phe Ala Glu Lys Leu His Gln Ala Met Lys Gly Val
AGC AAA CCA GCT TTC TTT GCA GAG AAG CTT CAT CAA GCC ATG AAA GGT GTT
Gly Thr Arg His Lys Ala Leu Ile Arg Ile Met Val Ser Arg Ser Glu Ile
GCA ACT CGC CAT AAG GCA TTG ATC AGG ATT ATG GTT TCC CGT TCT GAA ATT
Asp Met Asn Asp Ile Lys Ala Phe Tyr Gln Lys Met Tyr Gly Ile Ser Leu
GAC ATG AAT GAT ATC AAA GCA TTC TAT CAG AAG ATG TAT GGT ATC TCC CTT
Cys Gln Ala Ile Leu Asp Glu Thr Lys Gly Asp Tyr Glu Lys Ile Leu Val
TGC CAA GCC ATC CTG GAT GAA ACC AAA GGA GAT TAT GAG AAA ATC CTG GTC
Ala Leu Cys Gly Gly Asn
GCT CTT TGT GGA GGA AAC.....

```

المنطقة الشبكية Zona Reticularis وإنتاج هرمون Dehydroepiandrosterone (DHEA)

تنتج المنطقة الشبكية Zona Reticularis وهي آخر طبقات قشرة غدة فوق الكلية إلى الداخل هرمون الـ Dehydroepiandrosterone (DHEA) والذي يعتبر إندروحين ضعيف يمكن أن يتحول إلى تستوستيرون وأندروستينديول Androstenediol كما يمكن أن يتحول إلى إستروجنينات عند وجود نظام إنزيمي معين يعرف بـ Aromatase system enzymes . ويعد هذا الهرمون مادة لازمة لإنتاج الهرمونات الجنسية .

هرمونات المنيرالوكورتيكويدات Mineralocorticoids

يعتبر الألدوستيرون أهم هرمونات المنيرالوكورتيكويدات الذي يتم تخليقه وإفرازه من الطبقة الخارجية لقشرة غدة فوق الكلية المعروفة بإسم الطبقة الحزمية Zona glomerulosa إستجابة لمجموعة من الإشارات تختلف عن تلك المسببة لإفراز الكورتيزول . وللألدوستيرون تأثير علي حفظ الملح وخاصة أيونات الصوديوم . وعليه فهو يعتبر وسيلة من وسائل الجسم لحفظ الإلتزان الإلكتروليتي (Electrolyte balance) حيث يعمل علي الإحتفاظ (Retention) بالصوديوم والكالسيوم وخروج البوتاسيوم خارج الخلية .

ولللألدوستيرون تأثير بسيط علي تمثيل الكربوهيدرات والبروتينات حيث ينحصر تأثيره في المساعدة علي تكوين الإنزيمات المسئولة عن الأكسدة الفوسفورية . كما أنه ليس له أي تأثير مثبط علي هرمون الـ (ACTH) المفرز من النخامية الغدية .

ولا يتوقف إفراز الألدوستيرون فقط علي أسباب داخلية مثل نقص البروتين أو الإضطراب الدموي الديناميكي بل يتوقف علي عوامل خارجية أخرى مثل العطش الشديد أو الإدرار الكثير للبول أو الإسهال أو العقاقير التي تنقص من حجم الدم الساري . بالإضافة إلى إمتصاص السوائل أو نقل الدم أو نقل محلول ملحي . كما يؤثر أيضا محتوى الطعام من الصوديوم والبوتاسيوم علي درجة إفراز الألدوستيرون . وسيتم شرح دور الألدوستيرون في الإلتزان الملحي والمائي بالجسم عند الكلام عن هرمونات الكلية المشاركة في هذا المجال .

هرمونات نخاع غدة فوق الكلية

Hormones of Adrenal Medulla

يتم تخليق وإفراز الكاتيكولامينات Catecholamines من الخلايا العصبية الأدرينالية الإثارة (Adrenergic) (السمبثاوية) للجهاز العصبي . وتكون تلك الخلايا مع الخلايا الكولينية (Cholinergic) (الجارسمبثاوية) الوسيطتين الرئيسيتين للإتصال العصبي الكيميائي . وتخلق الخلايا الأدرينالية الإثارة وتفرز النورإبينفرين (Norepinephrin) النورأدرينالين (Noradrenalin) بينما تقوم الخلايا الكولينية بتكوين وإفراز الأسيتيل كولين (Acetylcholine) كما يتم تخليق وإفراز موصلات عصبية (Neurotransmitter) بواسطة العديد من الخلايا العصبية الأخرى مثل :

- ١) الخلايا العصبية المنتجة للسيراتونين Seratonergic neurons
- ٢) الخلايا العصبية المنتجة للدوبامين Dopaminergic neurons
- ٣) الخلايا العصبية المنتجة للميلاتونين Melatonergic neurons
- ٤) الخلايا العصبية المنتجة للإنكفالين Enkephalinergetic neurones

كما أمكن إيجاد الإنسيولين في المخ بجانب وجوده في البنكرياس حتي أنه أمكن إعتباره من الموصلات العصبية . وعليه فلا توجد حدود فاصلة واضحة بين الموصلات العصبية التي يفرزها خلايا الجهاز العصبي والهرمونات التي تفرز من الجهاز الهرموني . ويمكن إعتبار الكاتيكولامينات - حتي لحظتنا هذه - هرمونات نخاع غدة فوق الكلية أكثر من كونها موصلات عصبية للجهاز العصبي المركزي . هذا - ويمكن إعتبار النورإبينفرين (النورأدرينالين) موصل عصبي أدريناليني بينما يعتبر الأدرينالين هرمون نخاع غدة فوق الكلية بالإضافة إلي قدرة النخاع علي إفراز القليل من النورأدرينالين . وفي هذه الحالة يتم إفراز الأدرينالين كنتيجة لحدوث الإجهاد البيئي الفجائي (مثل الخوف) .

ويتركب نخاع غدة فوق الكلية من خلايا عصبية متحورة لا تحتوي علي أية محاور أو نهايات عصبية بل هي في الأساس مكونة من أجسام الخلايا العصبية المتحورة لأداء وظائف إفرازية . وعليه فإنه من وجهة النظر الهرمونية - فإن النبضات العصبية الواصلة إلي نخاع غدة فوق الكلية تعمل في الأساس كإشارات تنبيهية - تنتقل بواسطة إشارات من خلايا عصبية كولينية من الجهاز العصبي السمبثاوي بحيث تنتهي عند إقتران عصبي خاص مع الخلايا الكرومافينية الموجودة في نخاع غدة فوق الكلية .

ويرتبط الهرمون الكاتيكولاميني بمستقبله علي الخلايا الكبدية (hepatocyte) وخلايا أخرى محدثة تحلل الجلوكاجون إلي جلوكوز الذي يمر إلي الدورة الدموية لإستعماله كمادة للطاقة جاهزة الإستعمال أثناء حدوث الإجهاد (stress) . وتعمل الكاتيكولامينات علي إحداث بعض التغيرات الفسيولوجية الأخرى ، والتي تشمل تغيرات في ضغط الدم ووظائف القلب والتي تحدث أيضا من خلال المستقبلان لأدرينالينية الإثارة .

ولا يعتبر النظام الإفرازي لنخاع غدة فوق الكلية أساسيا للحياة مثل هرمونات القشرة حيث يمكن إزالة أو إستئصال النخاع جراحيا (Sympathectomy) أو إكلينيكيًا (Clinical) وهو ما يتم إجراؤه في حالات زيادة إفراز الكاتيكولامينات . كما يمكن إستمرار الحياة في حالة إستئصال قشرة غدة فوق الكلية إذا وضع الحيوان في جو خالي من أي إجهاد مع تزويد الحيوان بالأملاح أو العلاج بالجلوكوكورتيكويدات .

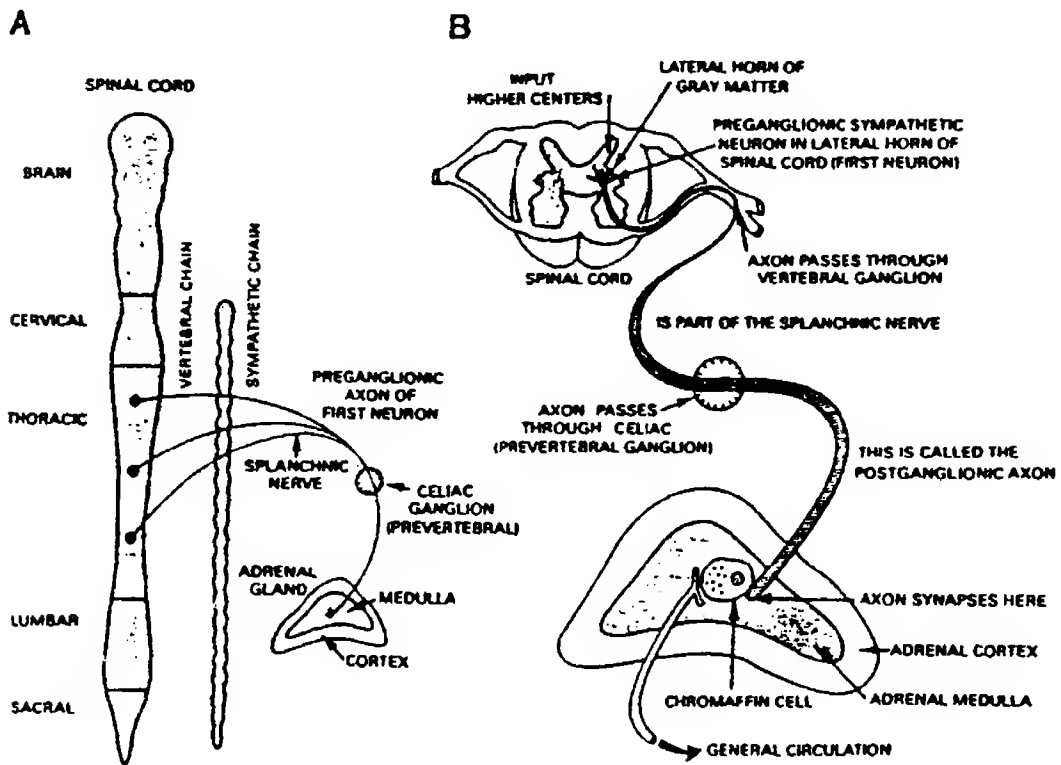
ويظهر الإرتباط بين إستيرويدات القشرة بنخاع الغدة . حيث تعمل الجلوكوكورتيكويدات علي تكوين إنزيم يحول النورأدرينالين إلي أدرينالين في الخلايا الكرومافينية في النخاع . كما يزداد معدل إفراز كل من الأدرينالين والجلوكوكورتيكويدات في حالات حدوث الإجهاد .

ويتكون نخاع الغدة من أصل إكتودرمي من الحافة العصبية (Neural crest)

حيث تنزل خلايا الحافة العصبية للخلايا العصبية السمبثاوية إلى أسفل حيث تهاجر إلى قشرة الغدة مكونة طليعة النخاع . ويحتوي النخاع بعد ذلك علي خلايا مفرزة للنورأدرينالين بالإضافة إلى خلايا أخرى مفرزة للأدرينالين . وتشير قدرة النخاع علي إفراز النورأدرينالين إلى وجود علاقة بين خلايا النخاع والخلايا العصبية السمبثاوية البعد عقدية .

ولقد أصبح من الثابت وجود تراكيب واحدة - علي مستوي الجهاز العصبي - مسئولة عن إحداث الإثارة إلى كل من قشرة غدة فوق الكلية ونخاعها . وعليه فيعتبر الجهاز الحافي (Limbic system) في الجهاز العصبي المسئول عن إحداث التنبيه المبكر ثم يأتي بعد ذلك الهيبوثالاماس . ويؤدي التنبيه الكهربائي للأنوية الظهرية المتوسطة (Dorsomedial nuclei) والمناطق الخلفية للهيبوثالاماس - من الناحية التحريية - إلى زيادة إفراز كل من الأدرينالين والنورأدرينالين من نخاع غدة فوق الكلية . ويوجد احتمال لوجود مراكز منفصلة في الهيبوثالاماس مسئولة عن إفراز أي من الأدرينالين والنورأدرينالين . حيث توجد مواقف خاصة تؤدي إلى إفراز أي من هذين الهرمونين الكاتيكولامينيين . تنتقل الإشارات العصبية الصادرة من الهيبوثالاماس إلى الجهاز العصبي السمبثاوي - وعلي الأخص إلى الخلايا العصبية الواقعة عند القرن الجانبي للطبقة الرمادية (Lateral horn grey matter) للحبل الشوكي في المنطقة الصدرية القطنية (Thoracolumbar) . ترسل هذه الخلايا محاورها الطويلة التي تنتقل في الأعصاب الحشوية (Splanchnic nerves) مارة بالعقدة البطنية (Celiac ganglion) مستمرة حتي نخاع غدة فوق الكلية . حيث تفرز هذه الخلايا العصبية الأولي الأسيتيل كولي (Acetylcholine) من نهاية العصب . يرتبط الأسيتيل كولين بمستقبله عند الإتصال الإقتراني (Synaptic junction) ويوجد هذا المستقبل علي جسم خلية عصبية ثانية في هذه السلسلة . وتعتبر الخلية الكرومافينية المتخصصة في نخاع الأدرينال هي الخلية العصبية الثانية في هذه الحالة ويمكن اعتبار الخلية الكرومافينية ذاتها خلية عصبية سمبثاوية بعد عقدية منحورة

(Modified postganglionic sympathetic neuron) وهي خلية مشابهة للخلية الثانية للجهاز العصبي السمبثاوي حيث تفرز الكاتيكولامينات مباشرة في تيار الدم . ولم يعرف بالضبط حتى الآن طبيعة الإشارات الصادرة عند بداية هذا التنبيه . وقد ينبه الجهاز الحافي للهيوثالاماس كهربيا عن طريق تغييره لقوة الإشارة الكهربائية . ويبدو أن طريقة انتقال الإشارة من الهيوثالاماس إلى الجهاز العصبي السمبثاوي تكون عصبية . ويمثل الشكل التالي طريقة التنبيه العصبي للخلايا الكرومافينية في نخاع الأدرينال عبر الجهاز العصبي الذاتي .



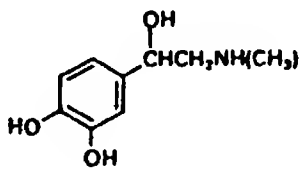
ويمثل الجزء (A) من الشكل طريقة الإتصال بين الجهاز العصبي المركزي ونخاع الأدرينال . حيث تنبعث الإشارات العصبية من الهيوثالاماس إلى أسفل الحبل الشوكي (Spinal cord) - في إتجاه هابط لاإرادي - حتي تصل إلي مستوى مناسب في الحبل الشوكي (عادة ما تكون الفقرة السابعة الصدرية) . حيث تنتقل الإشارة بعد ذلك من الفقرة السابعة عبر المحور القبل عقدي الطويل الذي يمر خلال العقدة الحشوية (Celiac ganglion) حيث تنبه نخاع الأدرينال عن

طريق إفراز الأسيتيل كولين عند مستوى الخلية الكرومافينية في نخاع الأدرينال . أما الجزء (B) من الشكل فيمثل تفاصيل طريقة إنتقال التنبيه العصبي المين في الجزء (A) من الشكل .

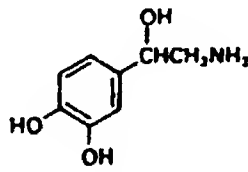
التركيب الكيميائي هرمونات نخاع غدة فوق الكلية :

يمثل الشكل التالي (A) تركيب النورإبينفرين (النورأدرينالين) والإبينفرين (الأدرينالين) والعديد من المركبات الأخرى ذات النشاط المشابه لهما . لاحظ أن الرقم الموجود بين القوسين قرين كل مركب يمثل درجة النشاط النسبي للمركب الشبيه بالنسبة للإبينفرين الذي يمثل درجة نشاطه (١.٠) .

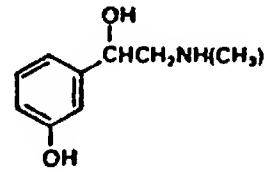
A



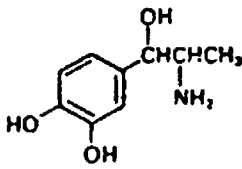
Epinephrine (1.0)



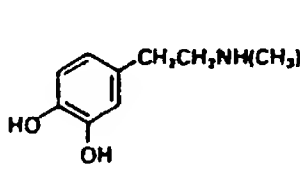
Norepinephrine (1.2)



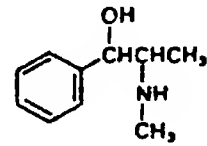
Phenylephrine (0.11)



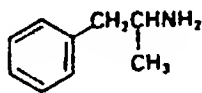
Nordephrine (0.08)



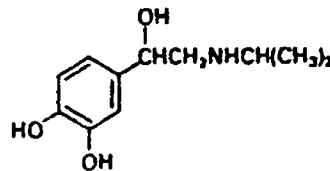
Epinine (0.017)



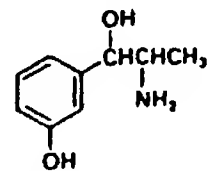
Ephedrine (0.01)



Amphetamine (0.0024)



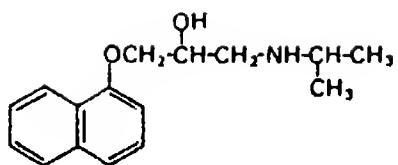
Isoproterenol (depressor)



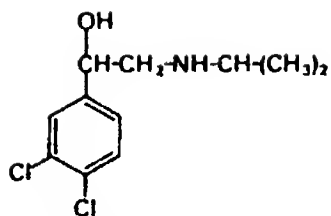
Deoxynordephrine (0.08)

وتمثل الشكل التالي (B) المركبات المتعارضة مع مستقبلات β - adrenergic receptors أما المركبات في الشكل (C) فتمثل المركبات المتعارضة مع مستقبلات α - adrenergic receptors

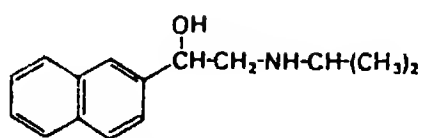
B



Propranolol

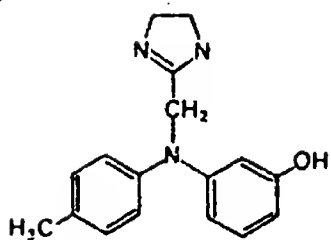


Dichlorisoproterenol

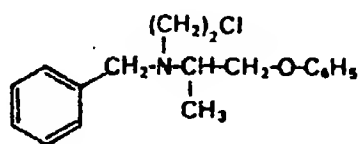


Pronethalol

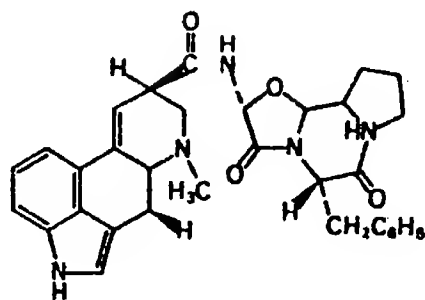
C



Phentolamine



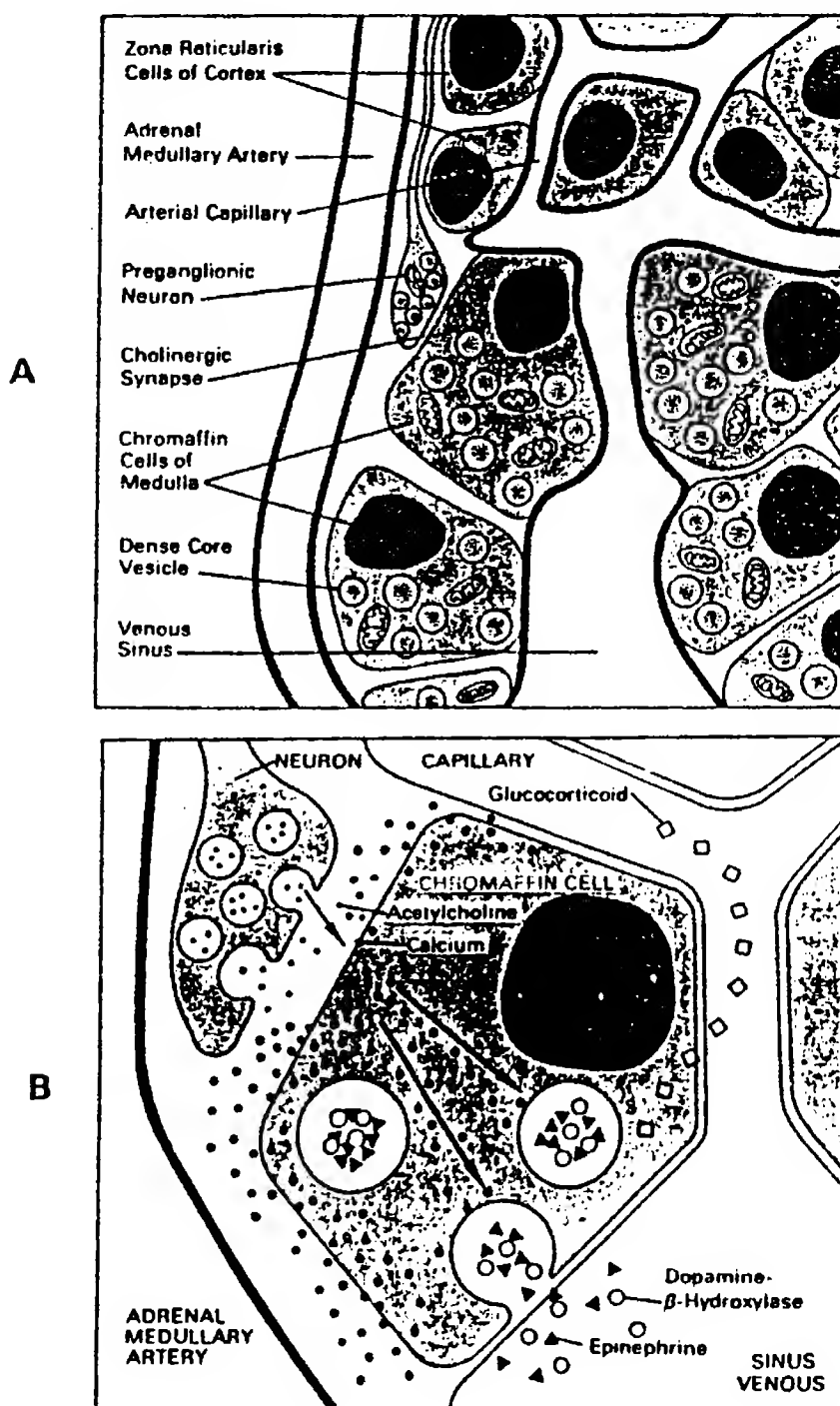
Phenoxybenzamine



Ergotamine

العلاقات التركيبية والوظيفية بين كل من الجهاز العصبي وقشرة غدة فوق الكلية بالخلايا الكرومافينية للنخاع :

توضح الأشكال التالية علاقة الخلايا الكرومافينية لنخاع غدة فوق الكلية بالإمداد العصبي من الخلايا العصبية العقدية (preganglionic neuron enervation) والمواد التركيبية الداخلة في تخليق الإبينفرين وخروج الكاتيكولامينات كاستجابة لإفراز الأسيتيل كولين :



ويوضح الشكل (A) العلاقة الوظيفية بين قشرة ونخاع غدة فوق الكلبة في تنظيم تخليق كاتيكولامينات النخاع . وفيه يتبين لنا وصول جلو كوكورتيكويدات القشرة - التي تنبه الانزيمات المحفزة لتحويل النورإبينفرين إلى إبينفرين - إلى خلايا الكرومافين عن طريق الاوعية الدموية (Capillaries) الموضحة في الشكل (B) .

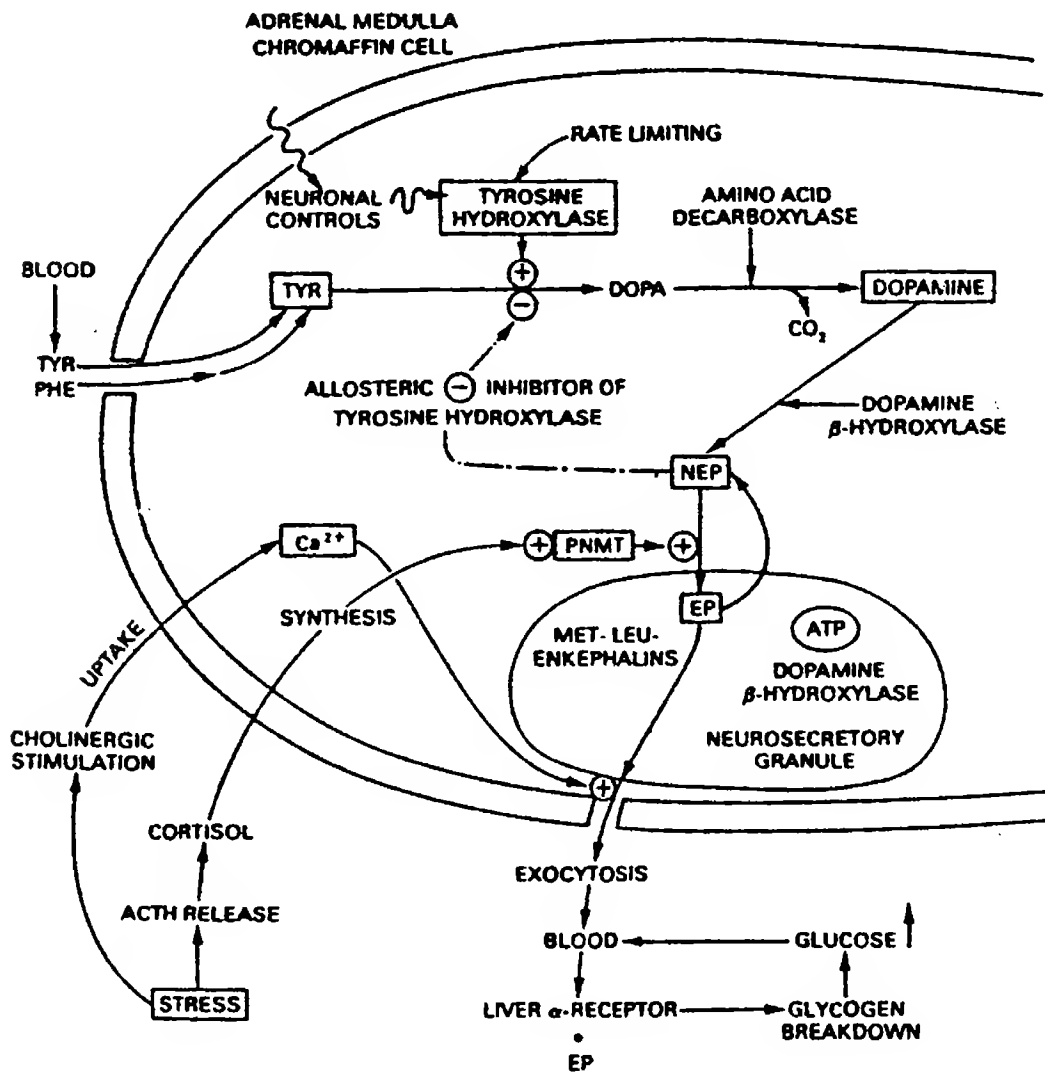
ويوضح الشكل (B) إنطلاق (discharge) أو إفراز الكاتيكولامينات من حبيبات التخزين في خلايا الكرومافين بعد التنبيه الحادث من الألياف العصبية والناتج من إفراز الأسيتيل كولين . كما يلاحظ دخول الكالسيوم إلى تلك الخلايا مسببا اندماج (fusion) جدار الحويصلات الإفرازية بالغشاء البلازمي لخلية الكرومافين مما يسبب التخلق الخلوي (exocytosis) وخروج محتويات تلك الحبيبات الإفرازية .

وتغمر إفرازات القشرة من جلو كوكورتيكويدات نخاع الغدة وهي في طريقها إلى الدورة الدموية الجهازية . ولما كانت الإشارات التنبيهية المسببة لإفراز الإبينفرين من النخاع هي ذاتها المسببة لإفراز جلو كوكورتيكويدات من القشرة لذا يكون هناك إمداد جاهز ومتاح من الكورتيزول للنخاع لتشجيع استمرار تحويل النورإبينفرين إلى إبينفرين .

إن الإشارات المسببة لتنبيه هرمون الـ (ACTH) لخلايا المنطقة الخزمية في القشرة تنبه أيضا إفراز حبيبات إفرازية عصبية عن طريق الجهاز الحافي (limbic system) والهيونثالاماس والجهاز العصبي الذاتي من الخلايا الكولينية (Cholinergic neurons) والتي تقوم بإفراز الأسيتيل كولين الذي يقترن بمستقبلاته على خلايا الكرومافين . ويتم ترتيب بعض الجزئيات الكبيرة في غشاء الخلية - والتي قد تشمل الفوسفوليبيدات - وإعادة تكوين ممرات الكالسيوم بما يسمح بدخول أيونات الكالسيوم في الفراغ خارج الخلية . وتسهل أيونات الكالسيوم بطريقة أو بأخرى إفراز الحبيبات الإفرازية العصبية . وربما يتم ذلك نتيجة إرتباط أيونات الكالسيوم بهذه الحبيبات الإفرازية أو بإرتباطها بالغشاء البلازمي للخلايا محدثة إفراز خارجي لتلك الحبيبات الإفرازية داخل الجيب الوريدي (Venous sinus) ثم إلى الشريانيات .

التخليق الحيوي للكاتيكولامينات :

تتم عمليات التخليق الحيوي للكاتيكولامينات (هرمونات نخاع غدة فوق الكلية) داخل خلايا الكرومافين بالخطوات المبينة بالشكل التالي الذي وضعنا اسفله معني الاختصارات



TYR = Tyrosine , PHE = Phenylalanine , DOPA = Dihydroxyphenylalanine
DOPAMINE = dihydroxyphenylacetylamine, PNMT = Phenylethanolamine N-methyltransferase, EP = epinephrine , NEP = norepinephrine

من الرسم يتبين لنا أن الإبينفرين (الأدرينالين) يتكون من الحمض الأميني التيروسين (Tyrosine) أو الفينيل ألانين (Phenylalanine) الذي يدخل من الدم إلى خلايا الكرومافين ثم يتحول الحمض الأميني الفينيل ألانين إلى الحمض الأميني التيروسين وذلك بإدخال مجموعة (OH) على ذرة الكربون رقم (٣). ثم يمر التيروسين بالتفاعلات التالية لتكوين الإبينفرين (أو الأدرينالين)

(١) يتحول التيروسين إلى مركب Dihydroxyphenylalanine والمعروف اختصاراً (DOPA) وذلك بتفاعل أكسدة بواسطة إنزيم (Tyrosine hydroxylase) وفيه يتم إدخال مجموعة (OH) على ذرة الكربون رقم (٤) .

(٢) يتحول الـ (DOPA) إلى (DOPAMINE) 3,4 dihydroxyphenylacetylamine بواسطة إنزيم (L - amino acid decarboxylase) وذلك بنزع مجموعة الكربوكسيل وهو التفاعل المعروف بـ (Decarboxylation) .

(٣) يدخل الـ (DOPAMINE) داخل الحبيبات الإفرازية العصبية حيث يتحول إلى النورإبينفرين أو النورأدرينالين بتفاعل أكسدة (Oxidation) .

(٤) يخرج النورإبينفرين خارج الحبيبات الإفرازية ليتسم مثلثته (Methylation) أي إكتسابه مجموعة ميثايل عند نهاية السلسلة الجانبية وذلك بمساعدة إنزيم الـ (PNMT) اختصاراً للإسم (Phenylethanolamine N - Methyltransferase) والذي يوجد في السائل

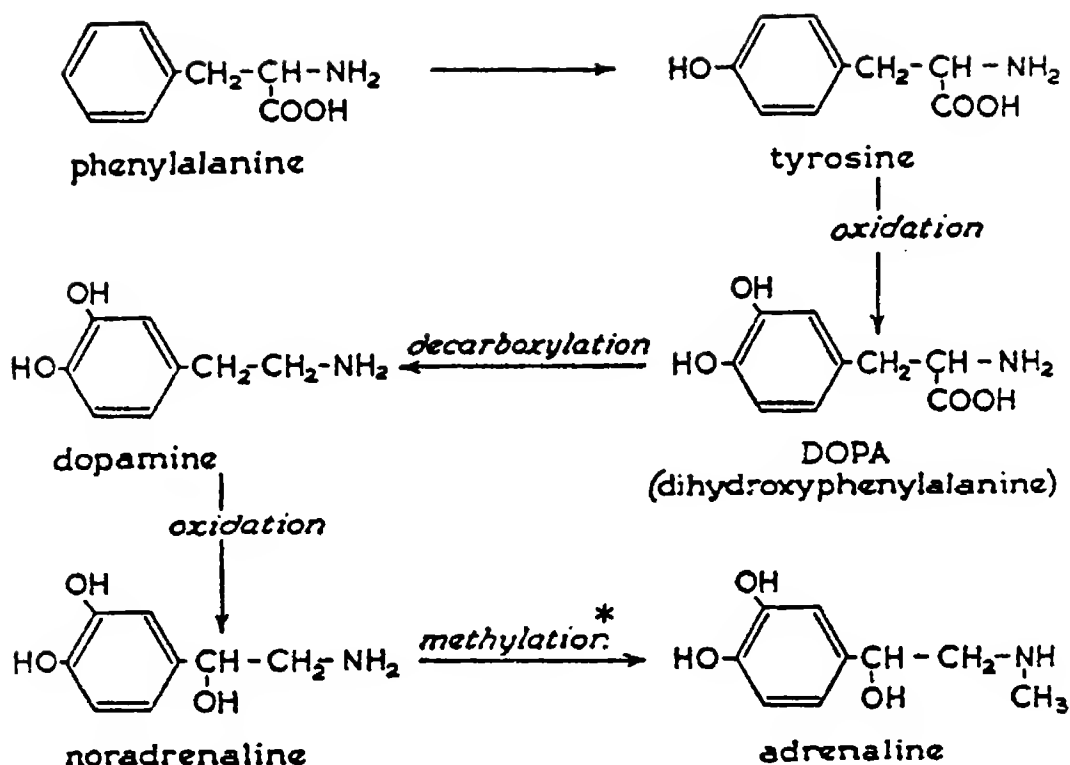
الخلوي لخلايا الكرومافين. وتأتي مجموعة الميثايل من الـ (S - adenosyl methionine)

(٥) يتم تحريك الإبينفرين المتكون مرة أخرى إلى الحبيبات الإفرازية العصبية ليتم تخزينه حتى

وقت إفرازه . ويتم إعادة دخول الإبينفرين إلى داخل الحبيبات الإفرازية بواسطة إنزيم الـ

(ATPase) الموجود على غشاء الحبيبة الإفرازية .

ويمكن تصوير تلك التفاعلات فيما يلي :



* The methyl group comes from S-adenosyl methionine.

مكونات الحبيبات الإفرازية العصبية وإفرازها :

تحتوي الحبيبات الإفرازية العصبية (Neurosecretory granules) علي ما يأتي :

- | | |
|----------------|-------------------------------------|
| 1) ATP | 2) Dopamine β - hydroxylase |
| 3) Enkephalins | 4) Enkephalin - containing peptides |

وتتميز محتويات الحبيبات الإفرازية بكونها حمضية وهي الظروف اللازمة لثبات الإينفرين . ويعطي فقد خلايا الكرومافين لإنزيم الـ Dopamine β - hydroxylase عند إفراغ محتويات الحبيبات الإفرازية سببا منطقيا لوجوب مرور وقت كافي علي تلك الخلايا لتكوين وإنتاج الإينفرين بمستويات عالية مرة أخرى . ويرتبط ذلك بالوقت اللازم لإعادة تخليق هذا الإنزيم (Dopamine β - hydroxylase) . ويسبب الإينفرين المفرز إنقباض الجهاز الوعائي كما يؤدي إلي انحلال الجليكوجين في الكبد . وتقع هاتين العمليتين تحت التأثير المنظم (α - receptors) .

وتظهر الإنكفالينات (Enkephalins) تأثير محدد علي الجهاز العصبي المركزي . ولم يعرف حتي الآن مصير تلك الهرمونات التي تفرز داخل تيار الدم من نخاع غدة فوق الكلية ويتناسب مقدار المفرز من الإنكفالينات من الحبيبات الإفرازية لنخاع غدة فوق الكلية مع كمية المفرز من الإبينفرين حيث يتم تخزين الإنكفالين في الحبيبات الإفرازية مع الإبينفرين . وكما سبق أن بينا - فإنه يجب أن يدخل الإبينفرين إلي الحبيبات الإفرازية في خلايا الكرومافين بعد تحوله بواسطة إنزيم الـ (PNMT) ويتم تنيه هذا الدخول بواسطة أيونات الماغنسيوم والـ (ATP) المرتبط بأيونات الإيدروجين . ويوجد إنزيم الـ (Mag. ATPase) ويمكن انتقال الأنبيونات كجزء من التركيب الجزئي في غشاء حبيبات الكرومافين. كما تتفق ظروف البيئة الداخلية الحمضية للحبيبات الإفرازية (pH 5.7) مع درجة الـ (pH) الملائمة لإنزيم الـ (Dopamine β - hydroxylase) وهو (pH 5.5) وهو ما يشرح وجود حيز منفصل لعمل هذا الإنزيم وهو الحبيبات الإفرازية .

ويلعب البروستاجلاندين (PGE) دورا هاما في تنظيم نشاط نخاع غدة فوق الكلية عن طريق تأثيره علي معدل إفراز الإبينفرين من حبيبات الكرومافين .

تنظيم التخليق الطبيعي للكاتيكولامينات :

يعتبر إنزيم الـ (tyrosine hydroxylase) هو الإنزيم المحدد لمعدل حدوث تفاعلات التخليق الطبيعي للإبينفرين . ويمكن تثبيط هذا الإنزيم بواسطة النورإبينفرين . ويبدو أن للـ (ACTH) - المنبه للتخليق الحيوي لإسترويدات القشرة - القدرة علي الإتحاد بغشاء خلية الكرومافين في النخاع فيزيد من الـ (cAMP) داخل تلك الخلايا ، وينشط إرتفاع مستوى الـ (cAMP) إنزيم البروتين كيناز (Protein kinase) الذي قد يعمل علي فسفرة بعض البروتينات في الخلية . وقد ينتقل البروتين كيناز المنشط داخل الخلية حيث يعمل علي تنشيط زيادة معدل تكوين إنزيم الـ (tyrosine hydroxylase) .

وتقع مستويات إنزيم الـ (tyrosine hydroxylase) أيضا تحت تأثير التنظيمات العصبية . ومن جهة أخرى لا يقع إنزيم الدوباديكاربوكسيلاز (Dopa decarboxylase) تحت أي تنظيم هرموني أو عصبي . غير أن إنزيم (Dopamine β - hydroxylase) يقع تحت التنظيم العصبي كما يتأثر مستواه داخل الخلية وبالتالي داخل الحبيبات الإفرازية العصبية بهرمون الـ (ACTH) عن طريق تأثير الأخير علي الـ (cAMP) داخل خلايا الكرومافين . ويمكن دفع تكوين إنزيم الـ (PNMT) بواسطة الكورتيزول المنظم بواسطة مستقبل الجلوكوكورتيكويد الموجود في السيتوبلازم .

وتبلغ فترة نصف العمر (half - life) لإنزيم الـ (tyrosine hydroxylase) حوالي ثلاثة أيام . ويؤدي منع التنبيه العصبي لغدة فوق الكلبة (بقطع العصب الحشوي) إلى منع زيادة معدلات تكوين إنزيم الـ (tyrosine hydroxylase) والـ (Dopamine β - hydroxylase) في الحيوانات المعرضة للإجهاد (Stress) بينما يظل إنزيم الـ (PNMT) كما هو في حالة إطالة فترة الإجهاد . وعليه يمكن إستنتاج أن التنبيه العصبي لازم لتنبيه تكوين إنزيمي الـ (tyrosine hydroxylase) والـ (Dopamine β - hydroxylase) . ويلاحظ زيادة القدرة علي تكوين كميات إضافية من الكاتيكولامين عند تكرار الإجهاد أو محدثة لفترة طويلة والمسيبين لزيادة كمية المفرز من الإبينفرين بشكل كبير . ويؤدي ذلك أيضا إلى زيادة معدل تكوين الإنزيمات اللازمة للتخليق الحيوي للكاتيكولامينات .

العوامل المؤثرة علي إفراز هرمونات نخاع غدة فوق الكلبة :

تقع إفرازات النخاع تحت تأثير الأعصاب الحشوية (Splanchnic nerves) وهي أعصاب حارسمبثاوية (Cholinergic) تؤثر عن طريق إفرازها للأستيل كولين من نهاياتها الموجودة في النخاع . ويستعمل الأستيل كولين في تنبيه خلايا الكرومافين لإمتصاص الكالسيوم مما يزيد من إفرازها للإبينفرين والنورإبينفرين .

ويؤدي إزالة أنسجة النخاع كلية أو قطع الأعصاب المغذية لغدة فوق الكلية - وكلها معاملات من شأنها تقليل كمية المفرز من الإبينفرين والنورإبينفرين - إلى حدوث معاناة شديدة للحيوان إذا تعرض لظروف بيئية غير عادية . أي أن أهمية النخاع تبرز فقط في حالات الطوارئ (Emergency) وتحت الظروف البيئية الغير عادية . لذا تسمى هرمونات النخاع بهرمونات المفاجأة أو هرمونات الكر والفر والشجار (Fight, Fright and Flight) حيث تفرز بكميات كبيرة في حالات الإجهاد (stress) سواء النفسي أو الجسمي. وهي تساعد الحيوان علي تحمل الإجهاد بعمل أفعال لا يستطيع عملها أو تحملها تحت الظروف العادية .

التمثيل الغذائي للكاتيكولامينات :

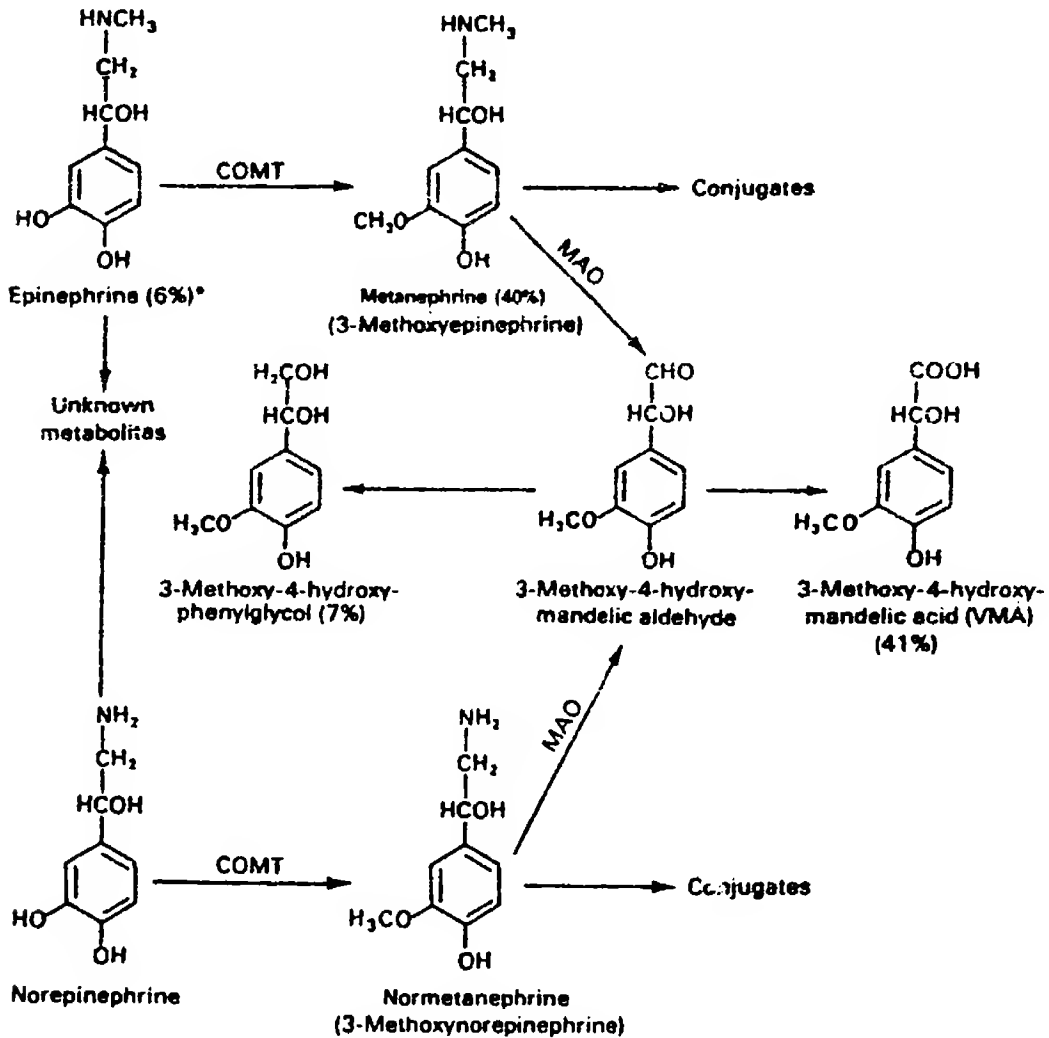
أولا : التمثيل الغذائي في الكبد : يعتبر الكبد المكان الرئيسي الذي يحدث فيه التمثيل الغذائي للإبينفرين والنورإبينفرين . وتتم هذه العملية في الكبد بالطريقة التالية :

(١) تفاعل ميثلة (Methylation) : وفيه يتم إبدال ذرة الإيدروجين بمجموعة الإيدروكسيد الموجودة علي ذرة الكربون علي الموقع رقم (٣) في الحلقة أو علي مجموعة الإيدروكسيد المجاورة في أحيان قليلة ويتكون نتيجة لذلك Corresponding 3 - methoxy derivatives هي 3 - methoxyepinephrine في حالة الإبينفرين و 3 - methoxynorepinephrine في حالة النورإبينفرين ويقوم بهذا التفاعل إنزيم Catechol O-methyl transferase (COMT) وهو إنزيم واسع الانتشار وعلي الأنحس في الكبد والكلي كما يوجد أيضا عند النهايات العصبية . ويوجد هذا الإنزيم في سيتوبلازم تلك الخلايا وقد يوجد علي غشائها الخلوي .

(٢) تفاعل أكسدة للمركبات الناتجة من التفاعل السابق : حيث يتم أكسدة المركبات الناتجة من التفاعل السابق بواسطة إنزيم الـ (MAO) Monoamine oxidase مكونة مركب ألدهيدي يعرف بإسم 3 - Methoxy - 4 - hydroxy - mandelic aldehyde ويوجد إنزيم الـ (MAO) في ميتوكوندريا خلايا الكبد والكلي غير أنه لا يوجد عند النهايات العصبية .

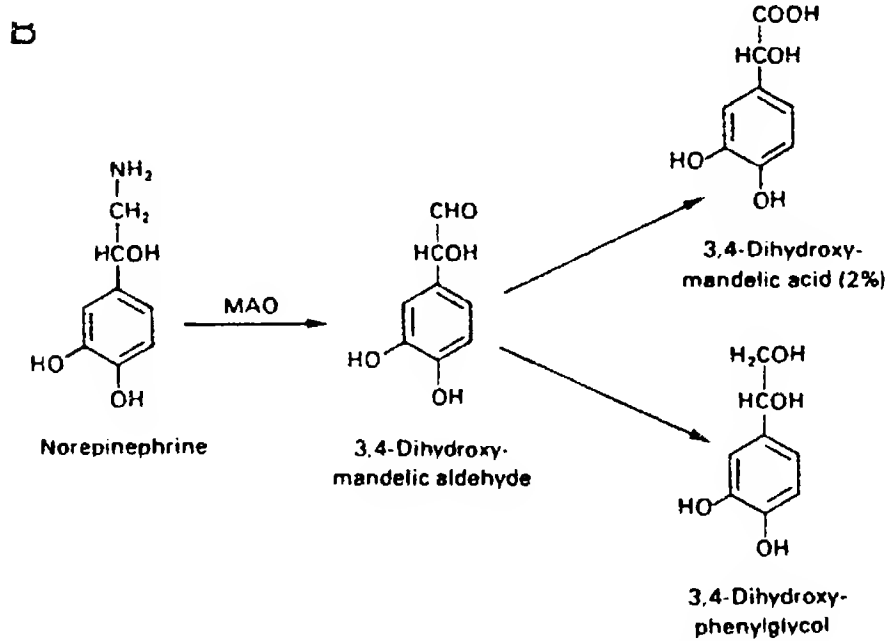
(٣) ويتحول الألدهيد المتكون 3 - Methoxy - 4 - hydroxy - mandelic aldehyde إلى حمض 3 - Methoxy - 4 - hydroxy - mandelic acid بواسطة إنزيم Aldehyde dehydrogenase . وقد يختزل الألدهيد أيضا حيث يكون كحول 3 - Methoxy - 4 - hydroxy - phenylglycol

ويتم إفراز نواتج التمثيل الغذائي في البول علي صورة مرتبطة كمركبات glucuronides أو sulfates إلا أن الصورة الأخيرة هي الأكثر شيوعا . ويمكن تصوير التفاعلات التمثيلية السابق الإشارة إليها كما يأتي :



ثانيا : التمثيل الغذائي للنورإبينفرين في النهايات العصبية الأدرينية :

يتم أكسدة النورإبينفرين بواسطة إنزيم الـ (MAO) Monoamine oxidase حيث يتحول إلى 3, 4 - Di hydroxy - mandelic aldehyde ثم قد يتحول المركب الأخير إلى حمض الـ 3, 4 - Di hydroxy - mandelic acid أو كحول الـ 3, 4 - Dihydroxy - phenylglycol وهو ما تصوره التفاعلات الآتية :



التأثيرات البيولوجية العامة للكاتيكولامينات :

تتلخص أهم التأثيرات البيولوجية لهرمونات نخاع غدة فوق الكلية فيما يلي :

- (١) تؤدي زيادة إفراز هرمونات النخاع إلى إرتفاع ضغط الدم الشرياني نتيجة لانقباض الشرايين . ولا تتأثر جميع الشرايين بدرجة واحدة بل تتفاوت في مدى إستجابتها لفعل هذه الهرمونات . فأقوي الشرايين تأثراً هي الشرايين الحشوية . بينما تكون الشرايين الرئوية وشرايين الرأس أقلها إستجابة . كما توسع هرمونات النخاع شرايين عضلات الجسم والقلب . فتقل بذلك كمية الدم الواردة إلى الجلد والأحشاء مع زيادة الكمية

- المغذية للقلب والعضلات اللاإرادية والجهاز العصبي فيسهل القيام بالمجهودات الشاقة
- (٢) تساعد هرمونات النخاع علي إرخاء عضلات الشعب الهوائية فيوسعها ويسهل التنفس
- (٣) تزيد من سعة الأوكسوجين للدم عن طريق تأثيرها علي الطحال . حيث يدفع الطحال بمحتوياته من الدم الغني بالكرات الدموية الحمراء (الهيموجلوبين) .
- (٤) تزيد هذه الهرمونات سرعة التمثيل الغذائي القاعدي (BMR) بنسبة تصل إلي ٢٠٪. كما تساعد علي تحويل الجليكوجين إلي جلوكوز فيرتفع نسبته في الدم فتتنشط العضلات .
- (٥) تضعف من حركة عضلات المعدة والأمعاء والمثانة والرحم ولو أن تأثيرها علي الأخير يختلف باختلاف الحمل . فبينما تضعف عضلات الرحم في الإناث الغير حوامل نجدها تقبض عضلات الرحم في الحوامل . ويساعد هذه الهرمونات علي إنقباض عضلات البروستاتا والخويصلات المنوية والحالب والشرح والقولون والبواب .
- (٦) تزيد هذه الهرمونات من قابلية الدم للتجلط نتيجة لزيادة مقدرة الكبد علي تكوين الفيرينوجين مما يساعد علي سرعة تكوين الجلطة الدموية ووقوف النزيف .
- (٧) يساعد علي زيادة مقدرة العضلات الهيكلية للمجهود الشاق .
- (٨) ترفع هذه الهرمونات من درجة حرارة الجسم .
- (٩) تؤدي إلي جحوظ العينين نتيجة لإنقباض عضلات الجفن إلي أعلي ويوسع إنسان العين نتيجة لإنقباض عضلاته الموسعة كما يؤدي إلي إنقباض عضلات الشعر فينتصب .
- وتؤثر الكاتيكولامينات من خلال زوج من المستقبلات الموجودة علي السطح الخارجي للغشاء الخلوي والتي تنتج تأثيرات عكسية . وهي نفس الظاهرة الموجودة في البروستاتا واندينات والتي سيأتي الكلام عنها فيما بعد . ونلخص في الجدول التالي التأثيرات العكسية للكاتيكولامينات في مختلف الأنسجة نقلا عن W.F. Ganong عام ١٩٧٧ في كتابه المعنون "الجهاز العصبي" والمنشور Lange Medical Publications , Los Altos , California

Effector organs	Cholinergic impulse response	Receptor type	Adrenergic impulse response
Eye			
Radial muscle of iris	—	α	Contraction (mydriasis)
Sphincter muscle of iris	Contraction (miosis)	—	—
Ciliary muscle	Contraction for near vision	β	Relaxation for far vision
Heart			
S-A node	Decrease in heart rate; vagal arrest	β^b	Increase in heart rate
Atria	Decrease in contractility, and (usually) increase in conduction velocity	β^b	Increase in contractility and con- duction velocity
A-V node and conduc- tion system	Decrease in conduction ve- locity A-V block	β^b	Increase in conduction velocity
Ventricles	—	β^b	Increase in contractility, conduc- tion velocity, automaticity, and rate of idiopathic pacemakers
Blood vessels			
Coronary	Dilatation	α	Constriction
		β	Dilatation
Skin and mucosa	—	α	Constriction
Skeletal muscle	Dilatation	α	Constriction
		β	Dilatation
Cerebral	—	α	Constriction (slight)
Pulmonary	—	α	Constriction
Abdominal viscera	—	α	Constriction
		β	Dilatation
Renal	—	α	Constriction
Salivary glands	Dilatation	α	Constriction
Lung			
Bronchial muscle	Contraction	β	Relaxation
Bronchial glands	Stimulation		Inhibition (?)
Stomach			
Motility and tone	Increase	β	Decrease (usually)
Sphincters	Relaxation (usually)	α	Contraction (usually)
Secretion	Stimulation		Inhibition (?)
Intestine			
Motility and tone	Increase	α, β	Decrease
Sphincters	Relaxation (usually)	α	Contraction (usually)
Secretion	Stimulation		Inhibition (?)
Gallbladder and ducts	Contraction		Relaxation
Urinary bladder			
Detrusor	Contraction	β	Relaxation (usually)
Trigone and sphincter	Relaxation	α	Contraction
Ureter motility and tone	Increase (?)		Increase (usually)
Uterus	Variable ^c	α, β	Variable ^c
Male sex organs	Erection		Ejaculation
Skin			
Pilomotor muscles	—	α	Contraction
Sweat glands	Generalized secretion	α	Slight, localized secretion ^d
Spleen capsule	—	α	Contraction
Adrenal medulla	Secretion of epinephrine and norepinephrine		—
Liver	—	α	Glycogenolysis
Pancreas			
Acini	Secretion		—
Islets	Insulin secretion	α	Inhibition of insulin secretion
		β	Insulin secretion
Salivary glands	Profuse, watery secretion	α	Thick, viscous secretion
Lacrimal glands	Secretion		—
Nasopharyngeal glands	Secretion		—
Adipose tissue	—	β	Lipolysis
Juxtaglomerular cells	—	β	Renin secretion

وتختلف تلك الإستجابات نتيجة لإختلاف المستقبل الموجود علي حدار الخلية الواحدة أو علي حدر الخلايا المختلفة والتي تعرف بإسم α and β adrenergic receptors وتنحصر الإستجابة لمستقبل (α) في أنه يؤثر سمات التحرك الأيوني داخل الخلية (أيونات الكالسيوم بالذات) بينما تعمل مستقبلات (β) علي تنبيه إنزيم Adenylate cyclase ومستوي الـ (AMP) داخل الخلايا . ويصعب تمييز النوعين من المستقبلات وذلك لإمكانية كل منهما الارتباط بالمواد التي يمكنها الارتباط بالآخر . وينقسم كل قسم من هذه المستقبلات إلي تحت قسم والذي يختلف ميكانيكية فعله عن الآخر . ويبدو هذا واضحا بالنسبة لمستقبلات (α) حيث يوجد مستقبلات (α_1) ومستقبلات (α_2) . وتعمل مستقبلات (α_1) علي تنظيم تحريك أيونات الكالسيوم بينما تعمل مستقبلات (α_2) علي تثبيط إنزيم الـ Adenylate cyclase . ويمكن تمييز مستقبلات (α) و (β) عن طريق تحديد ترتيب درجة ميله النوعي للمركبات المختلفة وعلي الأخص عند إستعمال مثبطات نوعية لكل نوع من هذه المستقبلات فيرتبط مستقبلات (α adrenergic) بالمواد التالية والتي تتنافس فيما بينها علي الارتباط به بدرجة ميل مختلفة يمكن ترتيبها بدأ من الأعلى ميلا كالاتي :

Epinephrine > Phenylephrine > Isoproterenol .

بينما يكون الترتيب بالنسبة لمستقبل (β adrenergic) كالاتي :

Isoproterenol > Epinephrine > Norepinephrine > Phenylephrine .

ولقد سبق أن أوضحنا التركيب البنائي لهذه المركبات . وعليه يمكن للإبينفرين الارتباط بكل النوعين من المستقبلات . ويتوقف التأثير الفسيولوجي الحقيقي المتحصل عليه علي الكمية المتاحة من الكاتيكولامين في الموقع المعين طالما كان ثابت الارتباط لمختلف الأنواع من المستقبلات الأدرينالية مختلفا .

ويوجد العديد من المثبطات أو العوائق (Blockers) النوعية لكل من مستقبلات ألفا وبيتا الأدرينالية الإثارة . فهي بالنسبة لمستقبل ألفا : Phentolamine و Phenoxybenzamine و Ergot alkaloids أما بالنسبة لمستقبل بيتا فهي : Propanolol و Dichlorisoproterenol و Pronethalol .

وتمثل الكاتيكولامينات وعلي الأخص الإبينفرين منبه في حالات الطوارئ لتغيير مسار التمثيل الغذائي للكربوهيدرات لتوفير مصدر كافي للطاقة يمكن إحتراقه بسرعة إستجابة لحالات الفرع أو الخوف . وعليه فتكون الإستجابات الأساسية في مختلف الأنسجة كالآتي:

(١) زيادة معدل إنحلال الجليكوجين (Glycogenolysis) وتكوين الجلوكوز من المواد الغير كربوهيدراتية (Gluconeogenesis) .

(٢) زيادة التكوين الجلوكوزيدي من اللانشويات (Gluconeogenesis) في العضلات الهيكلية .

(٣) زيادة التأثيرات العضلية الإنقباز (Inotropic effects) حيث يعمل خاصة علي زيادة قوة الإنقباض العضلي للقلب .

(٤) زيادة إفراز الأميلاز في اللعاب .

(٥) إسترخاء الجهاز العضلي للرحم .

(٦) تحويل ثلاثي الجلسريدات إلي أحماض دهنية وجليسرين في الأنسجة الدهنية .

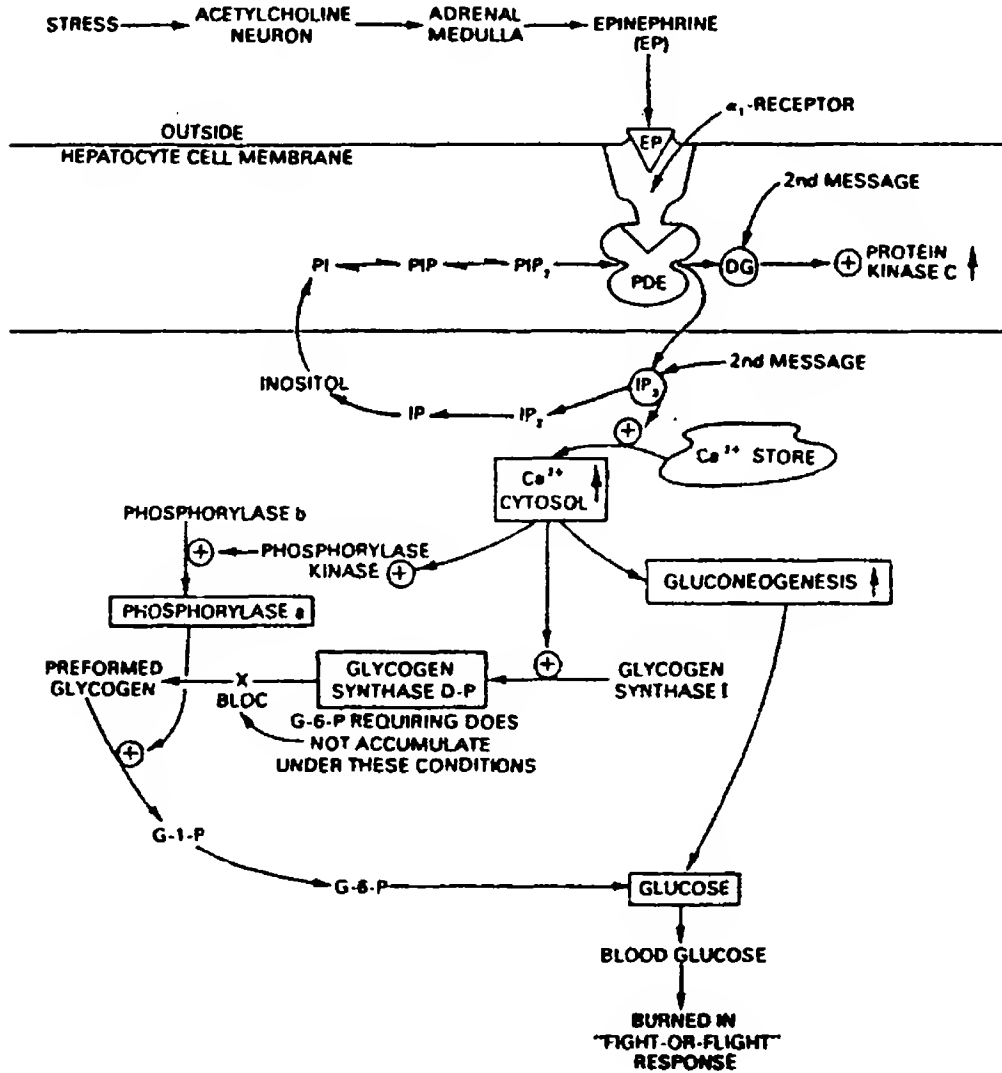
(٧) رفع ضغط الدم مع زيادة معدل ضربات القلب ورفع صادر القلب (ويتوقف ذلك علي كمية المفرز من الكاتيكولامينات)

(٨) انبساط عضلات الحويصلات الرئوية .

وعموما فيتميز نشاط النورإبينفرين في هذا المجال بكونه أقل كثيرا من نشاط الإبينفرين .

تأثير الإبينفرين علي تحليل جليكوجين الكبد :

يعمل الإبينفرين علي تحليل الجليكوجين إلى جلوكوز خلال مستقبل ألفا الأدرينالي التأثير الموجود علي الغشاء الخلوي للخلايا الكبدية من خلال ميكانيكية خاصة تشمل إنتقال أيونات الكالسيوم إلى داخل الخلية . ويمثل الشكل التالي تخطيط مسارات التفاعلات في هذا المجال.



(PI) , Phosphatidylinositol - (PIP) , Phosphatidylinositol -P (PIP₂), Phosphatidylinositol biphosphate - (IP₃), inositol triphosphate - (IP₂ , inositol diphosphate (IP) , inositol phosphate - (PDE) , Phosphodiesterase - (DG) , Diacylglycerol.

يرتبط الإبينفرين بمستقبل ألفا نتيجة لحدوث الإجهاد. فتتكون نتيجة لذلك رسالة ثانية (2nd messenger) غير محددة الطبيعة غير أنها تشمل تغيرات في دورة الفوسفوليبيدات . وتؤدي هذه التأثيرات إلى زيادة مستويات أيونات الكالسيوم في سيتوبلازم الخلية وذلك نتيجة تكوين الـ (IP3) (inositol triphosphate) وتحريك الكالسيوم من الشبكة الإندوبلازمية أو من الميتوكوندريا حيث يترسب فيها علي هيئة فوسفات الكالسيوم. ينه إرتفاع مستوى أيونات الكالسيوم إنزيم الـ (Phosphorylase kinase) الذي يحفز تحويل (b) Phosphorylase إلى (a) Phosphorylase وهي الصورة النشطة وتحويل جلوكوز - ١ - فوسفات (G.1.P) إلى جلوكوز - ٦ - فوسفات (G.6.P) ثم إلى جلوكوز يتم إفرازه في الدم ليرتفع مستواه تحت هذه الظروف. وقد يكون لمستقبل بيتا (٢) الأدرينالي الإثارة أهمية لتأثيرات الإبينفرين علي خلايا الكبد في بعض الحيوانات والإنسان . وعليه فقد يتم تنظيم فعل الإبينفرين علي تحليل الجليكوجين بواسطة النوعين من المستقبلات ألفا (١) وبيتا (٢) .

ولهرمونات الدرقية والجلوكوكورتيكويدات تأثيرات منظمة علي المستقبلات الأدرينالية الإثارة (Adrenergic receptors) . فيرتفع تركيز مستقبلات بيتا (١) الأدرينالية الإثارة في القلب في حالات فرط نشاط الغدة الدرقية (hyperthyroid state) . كما يزداد عدد مستقبلات بيتا عند حدوث أي تغير في عدد مستقبلات ألفا في حالة غياب الجلوكوكورتيكويدات .

الإنكفالينات Enkephalins :

لقد إرتفعت أهمية الببتيدات الأفيونية (Opioid peptids) خلال السنوات القليلة الماضية . فلقد أصبح ثابتا الآن إفراز الببتا ليبتوتروين (β - lipotropin) والببتا إندورفين (β -endorphin) جنبا إلى جنب مع هرمون الـ (ACTH) من خلايا الكورتيكوتروف (corticotroph) في النخامية الغدية كإستجابة لحدوث الإجهاد . وتعتبر الإنكفالينات

مكونات صغيرة مشاركة في تركيب الإندورفين حيث يبدو أنها نواتج تركيبات عاملية (genes) منفصلة عن تلك المتكونة نتيجة تأثير الـ (POMC) (Proopiomelanocortin) في خلايا الـ (corticotroph). ولقد ثبت أن نخاع غدة فوق الكلية هو المكان الرئيسي لتكوين الإنكيفا لبنات الموجودة في الدورة الدموية. ويتم إفرازها من خلايا النخاع عن طريق التحلاق الخلوي (Exocytosis) من الحبيبات الإفرازية عقب التنبيه الكولييني (Cholinergic stimulation) وسيلان الكالسيوم داخليا .

أعراض إستئصال غدة فوق الكلية :

لا يظهر أي أثر واضح عند إستئصال غدة واحدة من غدد فوق الكلية إذ تنشط الغدة الأخرى لتعوض فقد الأخرى . ولكن يؤدي إستئصال الغدتين معا إلى نفوق الحيوان خلال أيام . تظهر أثناءها أعراض مميزة منها ما يأتي :

- ١) فقد الشهية مع حدوث قيئ وإسهال ونقص سريع في الوزن مع ضعف عام .
- ٢) فقد كميات كبيرة من سوائل الدم لخروج بعضها في البول ودخول بعضها إلى الأنسجة
- ٣) حدوث بعض التغيرات الكيميائية في الدم نذكر منها ما يأتي :
- ١) نقص كمية الصوديوم مع زيادة كمية البوتاسيوم نتيجة لخروج الصوديوم بكثرة في البول . ويتسرب البوتاسيوم من الأنسجة إلى الدم مع قلة إخراجها في البول.
- ٢) زيادة كمية الكالسيوم وأملاح الأمونيا والفوسفات.
- ٣) زيادة حموضة الدم نتيجة لخروج كثير من الأملاح القاعدية في البول .
- ٤) نقص كمية السكر في الدم .

ويمكن تجنب هذه الأعراض وإطالة عمر الحيوان بالطرق الآتية :

- ١) منع إعطاء الحيوان أملاح البوتاسيوم .
- ٢) حقن مقادير كبيرة من محلول كلوريد الصوديوم ٩ر٪ .

٣) رفع نسبة الجلوكوز في الدم بالحقن .

٤) علاج إرتفاع حموضة الدم بالحقن ببيكربونات الصوديوم .

وتمنع كل هذه المعاملات أو تعطل ظهور الأعراض الشديدة للإستئصال . ولكن إذا أريد عودة الحيوان إلى حالته الفسيولوجية العادية فيجب إعطاؤه مقادير كافية من مستخلص الغدة وبصفة مستمرة .

مرض أديسون Adeson's disease :

قد يصيب الغدة التلف - في بعض الأحيان - نتيجة الإصابة بميكروب السل . فتظهر علي الحيوان في هذه الحالة نفس أعراض إستئصال الغدة السابق ذكرها ولكن بصورة تدريجية نتيجة لبطء حدوث المرض . ويسمي هذا المرض بمرض أديسون Adeson's disease .

وأهم أعراضه :

١) ضعف الشهية واختلال الهضم مع نقص حمض الإيدروكلوريك المعدي .

٢) الضعف العام .

٣) إنخفاض ضغط الدم .

٤) نقص سرعة التمثيل الغذائي القاعدي مع إنخفاض درجة حرارة الجسم .

٥) تلون الجلد والأغشية المخاطية بلون قرمزي أو أسمر في مناطق الصدر والبطن والوجه

نتيجة زيادة ترسيب صبغة الميلانين .

٦) ضعف لوظائف التناسلية .

٧) حدوث تغيرات في التركيب الكيميائي للدم مشابهة لحالات إستئصال الغدة .

وينتهي هذا المرض بالموت في مدي سنة أو سنتين . ويمكن علاج هذا المرض بنفس

طريقة علاج إستئصال الغدة السابق ذكرها .

هرمونات الخصية - الأندروجينات

مقدمة :

تعتبر فسيولوجيا الغدد الصماء في الذكر والتأثير المتبادل للعديد من الهرمونات المتصلة والمرتبطة بتحديد الجنس والتطور الجنيني والنمو والنضج الجنسي من أوضح الأمثلة على التمييز أو التخصص الهرموني المؤثر على هذه النواحي . ويرتبط التكامل بين تأثيرات هذه الهرمونات المختلفة بالتداخل التآثري للعديد من الإشارات سواء أكانت هذه الإشارات هرمونية أو عصبية ، والصادرة إما من الجهاز العصبي المركزي أو الهيپوثالاماس أو النخامية الغدية أو الخصي وللخصية وظيفتان أساسيتان هما إنتاج هرمونات إسترويدية منظمة للنشاط الجنسي في الذكر بالإضافة إلى وظيفتها في التكوين الجاميطي .

وتشمل هرمونات الذكورة هرموني الـ (FSH) والـ (LH) من النخامية الغدية والهرمونات الأندروجينية الإسترويدية والتي تفرز من الغدد الجنسية (الخصي) وهي :

Androstenendione (٢)

Testosterone (١)

5 - α - dihydrotestosterone (٤)

Dehydroepiandrosterone (٣)

كما تلعب الهرمونات الإسترويدية الأنثوية مثل الإسترون (estrone) الإستراديول (estradiol) دورا هاما في الذكر عند ظروف معينة .

وستتناول فيما يلي بيولوجية وبيوكيميائية الأندروجينات والهرمونات المنبهة للغدد الجنسية في الذكر بينما سنتناول فيما بعد النواحي الهرمونية للإخصاب وتحديد الجنس .

صفات الذكر Characteristics of a male :

يتماثل كل من الذكر والأنثى مورفولوجيا خلال المراحل الجنينية المبكرة إلا أنه - بعد مدة معينة من التطور الجنيني - يظهر التأثير الحتمي للمعلومات الوراثية الموجودة على كروموسومات كل من الذكر (XY) والأنثى (XX) لتحويل الغدد الجنسية الغير مميزة إلى

خصي في الذكر ومبايض في الأنثى .

وكما سبق ذكره - فللخصية بالإضافة إلى وظيفتها في التكوين الجاميطي للجاميطات الذكرية (الإسرمتات) تختص بوظيفة أساسية أخرى وهي تكوين وإفراز الهرمونات الإسترويدية الأندروجينية (تستوستيرون) حيث تلعب هذه الهرمونات دورا سائدا من التميز الجنسي والنمو وإستمرار الأنسجة التناسلية الضرورية لإستمرار النوع والصفات الجنسية الثانوية بالإضافة إلى تأثيراتها البنائية على نمو الجهاز الهيكلي والعضلات الهيكلية .

ويتميز الذكر بستة صفات هي :

(١) التركيب أو التكوين الكروموزومي (XY) .

(٢) وجود غدد جنسية - من الناحية التركيبية والوظيفية - هي الخصي .

(٣) القدرة على إنتاج الأندروجينات بكمية كافية .

(٤) وجود الأعضاء الجنسية الداخلية والخارجية المميزة للذكورة .

(٥) السلوك الجنسي للذكر .

(٦) الرضاء النفسي بدور الذكر .

من ذلك نرى إن النطاق الذكري للفرد يشمل أربعة صفات فسيولوجية ذات أساس وراثي وصفتان سيكولوجيتان هما السلوك الذكري الفطري والقناعة بدور الذكر . ولقد أظهرت نتائج الدراسات الحديثة الدور الأساسي لكل من الأندروجينات في التطور الجنسي الجنيني ودور المخ - فيما بعد الولادة - في التطور الجنسي بصفة خاصة . كما أوضحت الدراسات دور الأندروجينات في إظهار السلوك الجنسي الذكري عند الجماع في بعض الأجناس الحيوانية .

العلاقة المورفولوجية والتشريحية للجهاز الذكري :

يتكون الجهاز التناسلي الذكري من الغدد الجنسية (خصيتان) قنوات إخراجية أو إفرازية (البربخ - الأوعية الناقلة - القناة القاذفة) والعديد من التراكيب الإضافية (البروستاتا - الحويصلات المنوية - الغدد البصلية المبالية bulbourethral - القضيب)

الخصى The testes :

قد تقع الخصي داخل تجويف الجسم أو خارجه داخل كيس خاص يسمى بكيس الصفن (scrotum) والذي يكون معلقا خارج التجويف البطني بين الطرفين الخلفيين . ويلعب كيس الصفن بجانب وظيفته في إحتواء الخصيتين دورا هاما في تنظيم درجة الحرارة المناسبة لوظيفة الخصية حيث يلزم درجة حرارة خاصة مناسبة لكي يقوم الخصية بدورها في التكوين الجامبطي . وتخرج الخصيتين من داخل التجويف البطني أثناء التطور الجنيني لتستقر خارج هذا التجويف داخل كيس الصفن . ويؤدي فشل الخصيتين في الخروج من التجويف البطني إلى ما يعرف بخفاء الخصيتين (cryptorchidism) وهو ما يؤدي إلى العقم .

وتتكون كل خصية تركيبا من نسيج لي (Parenchyma) مكون من أنبيبات منوية محاطة بكبسولة مكونة من ثلاثة طبقات هي :

(١) الغلالة العمدية Tunica vaginalis

(٢) الغلالة البيضاء Tunica albuginea

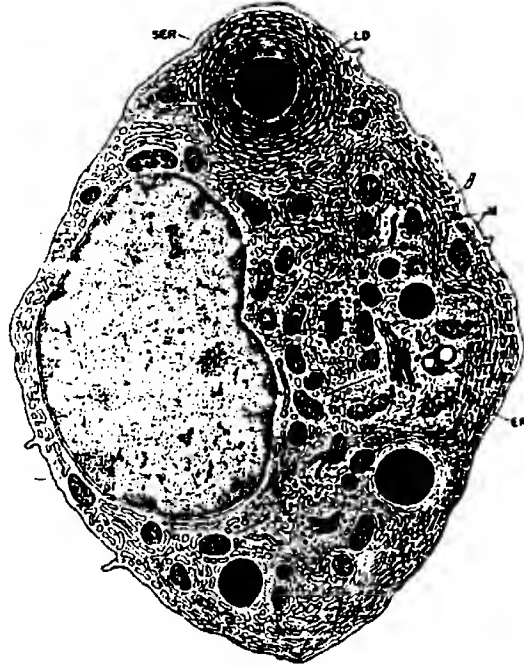
(٣) الغلالة الوعائية Tunica vasculosa

وتقسم الغلالة البيضاء Tunica albuginea الأنبيبات المنوية - في لب الخصية - إلى فصيصات (lobules) . وتمثل الأنبيبات المنوية مكان تكوين الجاميطات الجنسية الذكرية (الإسبرمات) . ويبلغ مجموع أطوالها إلى ما يقرب من النصف ميل (٨٠٠ مترا) . وتترتب الأنبيبات المنوية في إطار شديد الالتفاف غير منتظم. ذات جيوب مقفلة تفتح في الأنبيبات

المستقيمة (tubulus recti) والتي تفتح بدورها في شبكة الخصية rete testis ثم في أنابيب البربخ (epididymal duct). ويتكون جدار الأنابيب المنوية من خلايا طلائية جرثومية (Germinal epithelium cells) والتي تعتبر مكان حدوث عمليات التكوين الإسرمي . وتنقل الإسرمات حديثة التكوين خلال فراغ الأنبيبة المنوية إلى البربخ حيث يتم تخزينها . وتحتوي جدر الأنابيب المنوية علي تراكيب معقدة عبارة عن مجموعة من طبقات عديدة من الخلايا الطلائية الجرثومية يتخللها خلايا خاصة تعرف بخلايا سيرتولي (Sertoli cells) تقع قواعدها علي الغشاء القاعدي للأنبيبات المنوية ويمتد أطرافها لتصبح محاطة بالعديد من الخلايا الجرثومية حيث يجري عندها عمليات إنضاج تلك الخلايا . ولا يعرف علي وجه اليقين وظائف خلايا سيرتولي في الذكر التام النضج . إلا أنه يعتقد أن لها دور غذائي والتهامسي (Phagocytic) حيث تكون مسئولة عن التخلص من الخلايا الجرثومية المحطمة في الطلائية الجرثومية للأنبيبات المنوية . ولقد أثبتت نتائج الدراسات الحديثة إمكان تنبيه خلايا سيرتولي بواسطة هرمون الـ (FSH) لإفراز نوع من البروتين القابل للإتحاد بالإندروجين Androgen Binding Protein (ABP) داخل فراغ الأنبيبة المنوية . وتفرز خلايا سيرتولي - في جنين الذكر - مادة تعرف بعامل تثبيط قناة مولاري Mullerian Duct Inhibitory Factor (MDIF) والذي يعمل علي إضمحلال قنوات مولاري ويوقف تطور الرحم وقنوات فالوب . وعليه فلخلايا سيرتولي مجموعتين من التأثيرات البيولوجية الرئيسية تختلف فيما إن كانت داخل الخصية الجنينية أو الخصية الناضجة .

وتحتوي الخلايا البينية في الخصية (Interstitial cells) - وهي الخلايا الموجودة بين الأنبيبات المنوية والتي تكون حوالي ٥٪ من وزن الخصية الكلي - علي خلايا الخصية الصماء المعروفة بخلايا ليدج (Leydig cells) والتي توجد علي هيئة عناقيد تقع في النسيج الأساسي المكون من نسيج ضام بين الأنبيبات المنوية .

ويبين الشكل التالي رسماً تخطيطياً لخلايا ليدج والتي تشبه إلى حد كبير باقي الخلايا المفرزة للهرمونات الإستيرويدية وعلي الأخص خلايا الجسم الأصفر . وتمثل أغشية الشبكة الإندوبلازمية الناعمة مكان تحويل البرجنانولون إلى تستوسترون .



وفي الرسم ترمز الـ (LD) إلى الليبيدات والـ (M) إلى الميتوكوندريا والـ (ER) إلى الشبكة الإندوبلازمية والـ (SER) إلى الشبكة الإندوبلازمية ناعمة السطح .

النظام القنوي Duct system :

يصل النظام القنوي كل خصية بالإحليل أو المبال أو قناة مجري البول (Urethra) الخاص بها . ويعمل هذا النظام علي نقل الحيوانات المنوية الناضجة أثناء القذف . ويتكون من الربيخ (Epididymus) والرعاء الناقل (Ductus deferens) والقناة القاذفة (Ejaculatory duct)

والبربخ تركيب قصير ضيق يتصل بنسيج الخصية . وتتم عمليات إنضاج الحيوانات المنوية أثناء مرورها من البربخ إلى الوعاء الناقل . ويصل الوعاء الناقل ما بين البربخ والقناة القاذفة . ويتم إنتقال الحيوانات المنوية خلاله بمساعدة الإنقباضات الدودية للعضلات الناعمة الموجودة في جداره . وتوجد القناة القاذفة عند إندماج الوعاء الناقل بالحويصلات المنوية . ويمتد خلال البروستاتا إلى المبال أو الإحليل (Urethra) .

التركيب الإضافية :

تشمل التركيب الإضافية أو الثانوية : الحويصلات المنوية Seminal vesicles وغدة البروستاتا Prostate gland والغدد البصيلية المبالية bulbourethral glands والقضيب Penis . وتفرز الحويصلات المنوية تحت تأثير الأندروجينات إفرازات مخاطية تكون الجزء الأكبر من حجم القذفة . أما البروستاتا فهي عضو عضلي يتكون من غدد حويصلية أنبوية . وتتميز إفرازاتها بشدة إستحابتها للأندروجينات وهي غنية بإنزيم الفوسفاتيز الحامضي . والذي يعتبر أحد مكونات القذفة . أما الغدد البصيلية المبالية فتسمى أحيانا بغدد كوبر Cowper's gland وتفرز إفرازات مخاطية قاعدية في الإحليل أو المبال أو قناة مجري البول لمعادلة الحموضة .

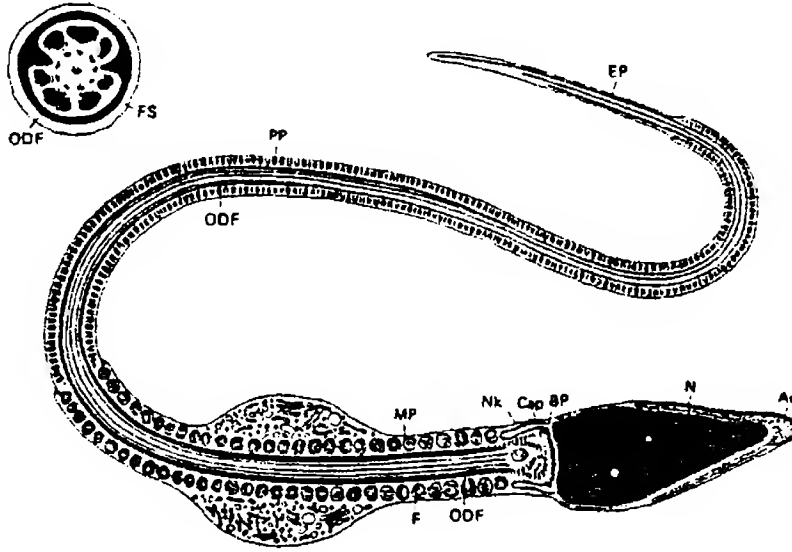
ويعتبر القضيب العضو التناسلي الخارجي . وهو يحمل المبال أو قناة مجري البول إلى خارج الجسم . وتتميز أنسجته الإنتصابية بشدة إحتوائها علي الأوعية الدموية حتي إذا إمتلأت بالدم ينتصب القضيب ويصبح في حالة صلبة ليسهل دخوله وإفراغ المني في القناة التناسلية للأنثي

الحيوانات المنوية :

يحتوي الحيوان المنوي ذو التركيب الكروموزومي الأحادي Haploid علي أي من كروموزومي الجنس المذكر (Y) أو المؤنث (X) . ويوضح الشكل التالي تركيب الحيوان المنوي الذي يتكون تشريحيًا من الرأس (Head) والذيل (Tail) . ويقسم الذيل إلى أربعة أجزاء هي الرقبة Neck والتي أشير إليها في الرسم بالـ (NK) والقطعة المتوسطة Middle piece رمز

لها بالرمز (MP) والقطعة الأساسية Principal piece رمز لها بالرمز (PP) والقطعة النهائية لها بالرمز (EP) رمز لها بالحروف (EP) .

ويغطي رأس الإسبرم بقلنسوة أو أكروسوم (AC) Acrosomal cap وتحتوي القطعة الوسطية علي ميتوكوندريا مستطيلة تلتف حلزونيا حول ألياف سوطية (F) . ويتكون الخيط المحوري لسوط الإسبرم من خطين مفردين محاطة بتسعة خيوط صغيرة مزدوجة (ODF)



المنسي أو السائل المنوي :

السائل المنوي عبارة عن خليط من إفرازات مختلف الغدد الإضافية للقناة التناسلية .

وهو غني بالفراكتوز وحمض الأسكوربيك والبروستاجلاندينات والكارتينين (Carnitine)

والعديد من الإنزيمات مثل الفوسفاتيز الحامضي والديهايدروجيناز والـ Muramidase

والـ Aminotransferase .

التركيب الكيميائي - التخليق الحيوي - التأثيرات البيولوجية لهرمونات الخصية :

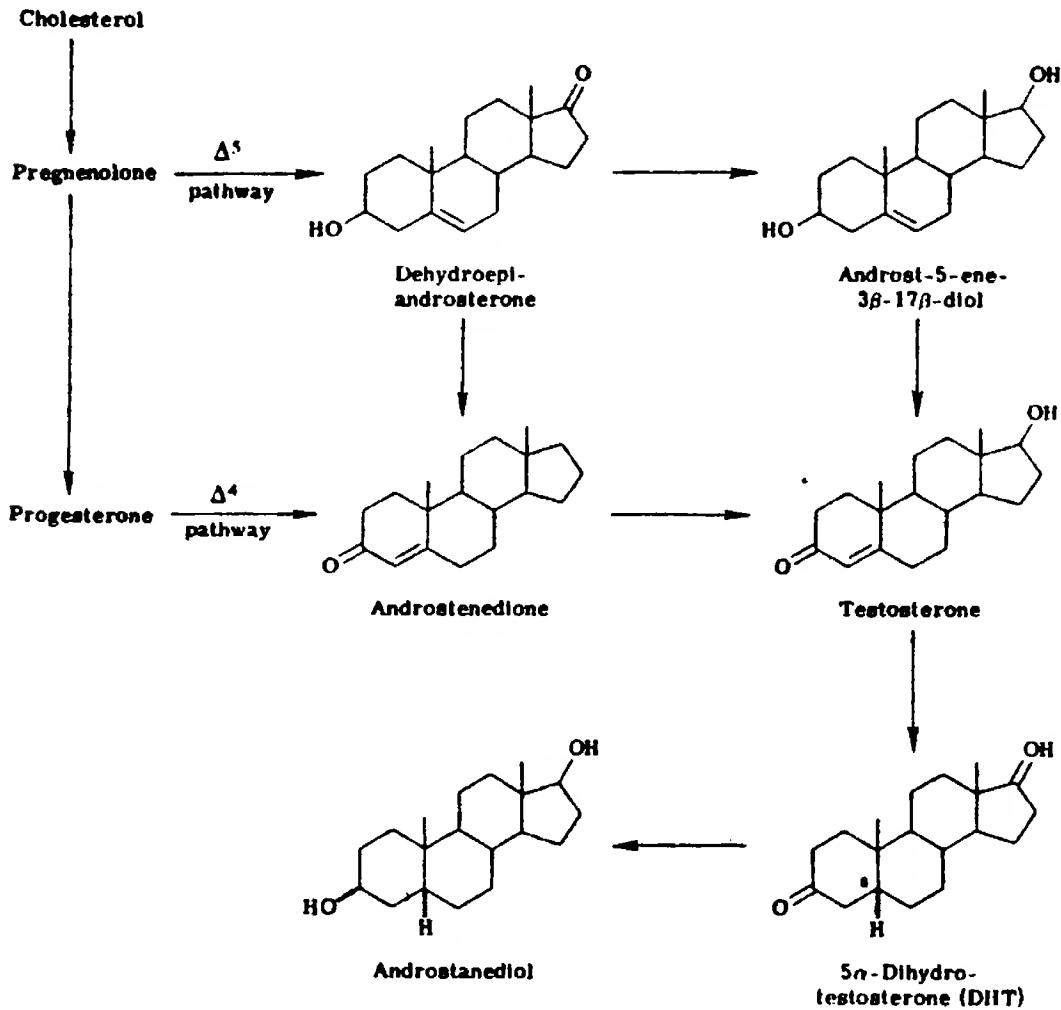
يمكن تلخيص التأثيرات البيولوجية للعشرة هرمونات المرتبطة أو المؤثرة على التطور والنشاط الجنسي والتناسل في الذكر في الجدول التالي . وفيه أوضحنا إسم الهرمون ومكان إنتاجه أو تكوينه (Site of production) والنسج الرئيسي المستهدف لفعله (Principal target tissue) ووظيفته البيولوجية الأساسية (Principal biological function)

Hormone	Site of production	Principal target tissue	Principal biological function
Steroid hormones			
Testosterone	Leydig cells of testes	Many	Maintenance of functional male reproductive system and secondary male sex characteristics
5 α -Dihydrotestosterone (DHT)	Prostate	Prostate	See Table 12-3
Androstenediol	Testes	Many	Not known with certainty
Dehydroepiandrosterone	Testes		
Estradiol	Testes		Not known with certainty
Peptide hormones			
LH	Adenohypophysis	Leydig cells	Stimulate steroidogenesis & production of testosterone
FSH	Adenohypophysis	Sertoli cells	Secretion of androgen binding protein
Gonadotropin releasing hormone (GnRH)	Hypothalamus		
Inhibin	Sertoli cells	Hypothalamus-pituitary	Feedback inhibition of FSH secretion
Prolactin	Adenohypophysis	Leydig cells	Potentiates the actions of LH

أولا : الهرمونات الإسترويدية Steroid hormones :

(١) الأندروجينات Androgens :

الأندروجينات عبارة عن هرمونات إسترويدية تسبب تميز ونضج الأعضاء الجنسية وتطور الصفات الجنسية الثانوية للذكر . كما أنها تظهر السمات السلوكية له لتمكنه من أداء دوره في التناسل . ويعتبر التستوستيرون (Testosterone) والـ 5α -dihydrotestosterone أهم الأندروجينات في الذكر البالغ . ويبين الشكل التالي الطرق التمثيلية لإنتاج الإسترويدات الأندروجينية الرئيسية في الإنسان (الرجل) .



وكما سبق أن ذكرنا فالأندروجينات المتكونة طبيعياً هي في حقيقة أمرها عبارة عن إستيرويدات ذات ١٩ ذرة كربون . ويعتبر التستوستيرون الأندروحين الرئيسي في الذكر والذي تكونه وتفرزه الخصية . كما يتم إفراز وتكوين عدد آخر من الأندروجينات ولكن بتركيزات منخفضة والتي أهمها Androstenedione and $\text{Androst-5-ene-3-}\beta\text{-diol}$ ويلخص الجدول التالي مستويات البلازما (plasma concentration) ومعدل إفراز الخصي (Testes secretion rate) ومعدل التمثيل الغذائي (Metabolic clearance rate) من الستة إستيرويدات الذكورية الرئيسية في الرجل (ذكر الإنسان) .

Steroid	Plasma concentration (ng/100 ml)	Testes secretion rate ($\mu\text{g/day}$)	Metabolic clearance rate ^a (liter/day)
Testosterone	700	5000	980
Androsterone- SO_4	43	—	—
Androstenedione	100	2500	2300
Androstane- $3\alpha,17\beta$ -diol	130	200	>1200
Dihydroepiandrosterone	504	—	—
Dihydrotestosterone (DHT)	30	50-100 ^b	500
Estradiol	2-3 ^c	10-15 ^c	1700

ولقد سبق أن بينا طريقة التخليق الطبيعي للأندروجينات ونود هنا أن نعيد للأذهان ما سبق أن ذكرناه بأنه يتم إنشقاق السلسلة الجانبية للكولستيرول في ميتوكوندريا خلايا ليدج في الخصية وتكوين البيرجنينولون. ويتطلب تحول البيرجنينولون إلى تستوستيرون خمسة تفاعلات إنزيمية والتي تنقسم إلى طريقين الأول من خلال تكوين الـ $17\text{-hydroxypregnanolone}$ والثاني من خلال تكوين الـ $17\text{-hydroxyprogesterone}$ وهو ما بيناه في الشكل السابق . وتحدث كل هذه التفاعلات في الجزء الميكروسومي (microsomal fraction) من خلية ليدج بالخصية . ويختلف درجة حدوث أي من الطريقتين باختلاف أجناس الحيوانات الثديية فطريق

تكوين التستوستيرون من تحويل البرجنانولون إلى بروجستيرون هو السائد في الجنس الآدمي .
ويعتبر الـ Dihydrotestosterone (DHT) - 5α الصورة الهرمونية النشطة من
التستوستيرون حيث يتم تكوينه أساسا في غدة البروستاتا . إلا أنه يوجد من الدلائل ما يشير
إلى أنه يتكون أيضا في الخصية والجلد والغدد تحت فكية (Submaxillary glands) . ويتم
إحتزال التستوستيرون إلى (DHT) بواسطة إنزيم 5α -Oxidoreductase - Kitosteroid - 3 -
والذي يتطلب الـ (NADPH) . ويرتبط هذا الإنزيم بالميتوكوندريا والأغشية النووية في غدة
البروستاتا . وعليه فلا يتم إنتقال الـ (DHT) إلى الأنسجة المستهدفة أو التي يؤثر عليها - مثل
معظم الهرمونات الإسترويدية - بل أنه يتكون داخل الخلية التي يؤثر عليها .

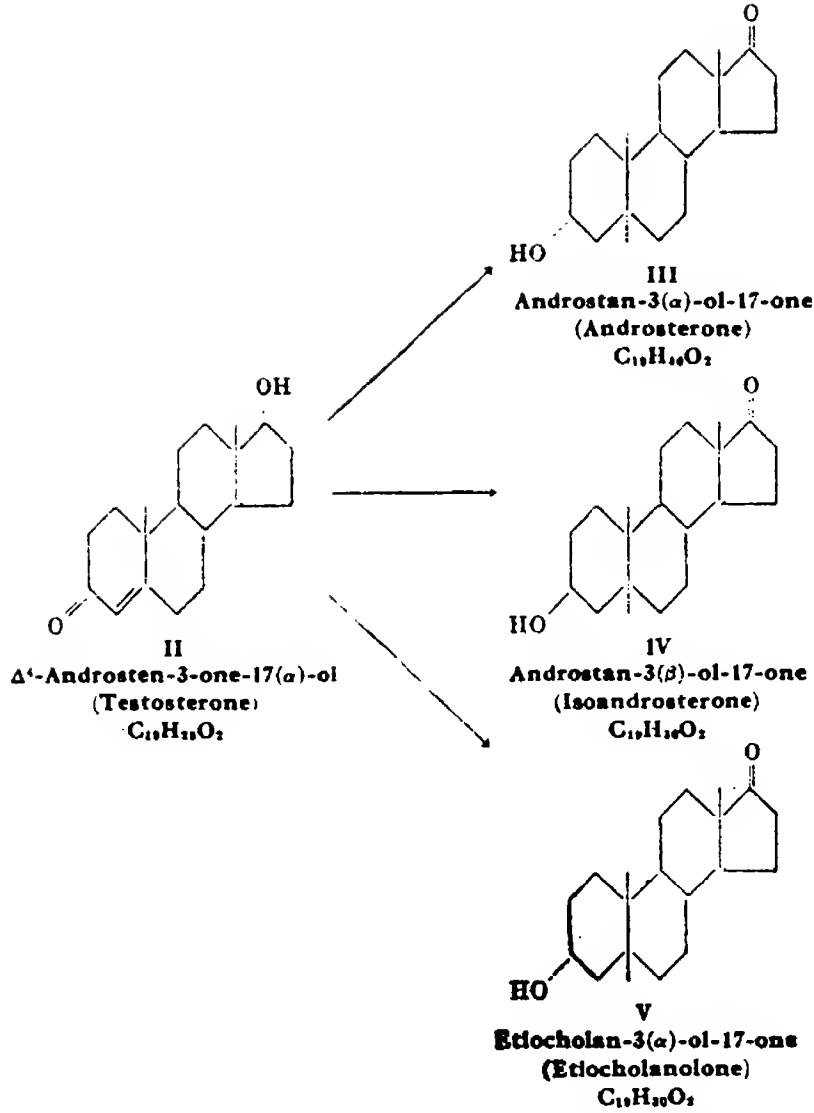
ويتم إتحلال التستوستيرون بطريقتين الأول في الكبد وينتج عنه مركبات تحتوي علي
مجموعة كيتونية علي ذرة الكربون رقم (١٧) (ketosteroids - 17) والثاني في الخلايا التي يؤثر
عليها مكونا Androstanediols and Androstanetriols .

وفي الكبد يتحول التستوستيرون إلى مركبين يحتويان علي مجموعة كيتونية علي ذرة
الكربون رقم (١٧) (Keto compounds - 17) هما :

- 1) Androstan - 3 (α) - ol - 17 - one (Androsterone)
- 2) Etiocholan - 3 (α) - ol - 17 - one (Etiocholanolon)

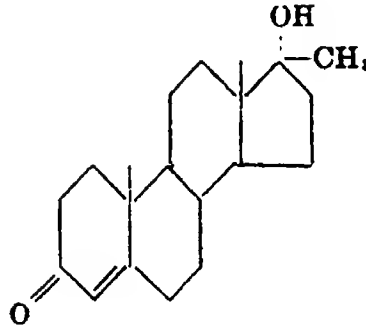
ويتحد كلا المركبين السابقين مع حمض الجلوكوريونيك (Glucuronic acid) أو الكيرينات
لتكون مركبات ذائبة في الماء تفرز مع البول .

والشكل التالي يوضح تفاعلات إتحلال التستوستيرون في الكبد



أما في الخلايا المتأثرة بالتستوستيرون أو المستجيبة للأندروجين مثل خلايا البروستاتا فيمكن تحول الـ (DHT) إلى (Androstane diols) بإختزال الرابطة الزوجية علي ذرة الكربون رقم (٣) علي الحلقة (A) من (3 - keto) إلى (3 - hydroxyl) ويرجع عدم فاعلية التستوستيرون عند إعطائه عن طريق الفم إلى تحوله في الكبد إلى الصورة الأقل نشاطا ثم إلى الصورة الخاملة السابق الإشارة إليها . وعليه - وتفاعلا لحدوث ذلك - يعطي التستوستيرون علي صورة ميثايل تستوستيرون (Methyltestosterone) - المين

تركيبه فيما يلي - والذي لا يفقد فعله البيولوجي عند مروره بالكبد .



VII
17(β)-Methyl-Δ⁴-androsten-3-one-17(α)-ol
(Methyltestosterone)
C₂₀H₂₈O₂

ويمكن للكبد أن يحول بعض المركبات الإسترويدية الغير أندروجينية إلى أندروجينات نشطة مما يؤدي إلى ظهور بعض الإضطرابات في دورة الحيض أو الشبق وظهور حب الشباب . ويظهر ذلك في حالات العلاج بالكورتيزول أو نتيجة لزيادة إفراز الكورتيزول في حالة الإصابة بمرض (الإستعدادية) Cushing disease .

وللتستوسترون بصفة خاصة والأندروجينات بصفة عامة تأثيرات بيولوجية نوجزها فيما يلي
(١) يعتبر المسئول عن نمو وتطور الأعضاء الجنسية الثانوية وظهور الصفات الجنسية الثانوية في الذكر وإستمرار بعض هذه الصفات بعد البلوغ . فسيب الحقن بالتستوسترون في الذكر قبل البلوغ بالتبكير في ظهور وتطور الصفات الجنسية .

(٢) يمنع الحقن بالأندروجينات التغيرات الإنحلالية للأعضاء الجنسية الثانوية التي تصحب عملية الخصي . فسيب الخصي مثلاً إضمحلال النسيج الطلائي الغدي للبروستاتا والحوصلان المنوية ولكن يمكن الإبقاء علي هذا النسيج بحالة طبيعية بعد الخصي بالحقن بالأندروجينات . وعلي العموم فيرتبط إرتفاع الخلايا الطلائية لتلك الأعضاء إلى حد كبير بالتنبيه الأندروجيني .
(٣) يعتمد تطور كل من القضيب وكيس الصفن علي درجة نشاط الأندروجينات أما إستمرار وظائفها خلال الحياة الجنسية فيتأثر بدرجة أقل من ذلك بكثير بالأندروجينات .

(٤) يزيد التستوسترون ويحفظ حيوية وخصوبة الحيوانات المنوية المخزنة في البربخ .

- ٥) يؤدي الحقن بكميات كبيرة من التستوستيرون في الحيوانات المستأصل غدها النخامية إلى الإحتفاظ بقدرتها علي تكوين الحيوانات المنوية في الخصية .
- ٦) ينبه التستوستيرون إفراز الغدد الدهنية بالجلد وإعطاء المظهر الدهني له عند البلوغ الجنسي مما يؤدي إلى ظهور حب الشباب .
- ٧) يمكن إعتبار التستوستيرون هرمونا متخصصا حيث يؤثر بصفة رئيسية علي الأعضاء التناسلية الثانوية . ويشترك مع هرمون النمو في العمل علي الإحتفاظ بالنيتروجين بالجسم مما يؤدي إلى زيادة تكوين وترسيب البروتين في الأنسجة وخاصة في العضلات الهيكلية فيعطي مظهر القوة العضلية في الذكر .
- ٨) يعمل التستوستيرون علي حجز الكالسيوم والفوسفور والصوديوم والكلوريد والماء بالجسم وفي النهاية يمكن إعتبار التستوستيرون المسئول عن العواطف الإبتغالية والجنسية في الذكر ويمكن تقسيم الإستجابة البيولوجية للأندروجينات إلى أربعة أقسام :
- ١) تنبيه نمو القناة التناسلية الذكرية .
 - ٢) تنبيه أو ظهور تأثيرات بنائية علي وزن الجسم (العضلات الهيكلية) والإتزان النيتروجيني
 - ٣) تطور الصفات الجنسية الثانوية .
 - ٤) تأثيرات علي الجهاز العصبي المركزي والمخ .
- وهو ما سنوضحه في الجدول التالي الذي يبين الإستجابات البيولوجية لمختلف الأندروجينات . ولقد أشرنا لأسماء مختلف الهرمونات الإندروجينية في الجدول برموز مشتقة من أول حرف أو أحرف في أسم كل منها كما هو مبين فيما يلي :
- T = Testosterone DHT = Dihydrotestosterone E = estradiol

الإستجابات البيولوجية للأندروجينات

المهرمون	الإستجابة البيولوجية
DHT	(١) <u>تأثيرات أندروجينية علي القناة التناسلية للذكر :</u> تميز ونمو القناة التناسلية الذكرية والتي تشمل: البربخ - البروستاتا - الحويصلات المنوية - الوعاء الناقل - غدد قناة مجري البول .
T	(٢) <u>تنبيه أندروجيني للصفات الجنسية الثانوية :</u> نمو الأعضاء الجنسية الثانوية (القضيب - كيس الصفن) - خشونة الصوت بإستطالة الخنجره وسمك الأحبال الصوتية - نمو وتوزيع الشعر علي مختلف أجزاء الجسم .
T	(٣) <u>تأثيرات بنائية :</u> نمو الجهاز الهيكلي . نمو العضلات الهيكلية توزيع الدهن تحت الجلد نمو الأعضاء الجنسية المساعدة : البروستاتا الحويصلات المنوية
DHT T , DHT	
تمثيل الـ T إلي E	(٤) <u>تأثيرات علي الجهاز العصبي المركزي :</u> تمييز بعض أعضاء الجهاز العصبي (الهيوثالاماس - المنطقة القبلية - بصرية - قشرة المخ) . تطور الرغبة الجنسية .
T	

٢) الإستروجينات :

يقوم الذكر بتخليق كمية محدودة من الإستراديول والإسترون . ويتم تخليق ١٠ : ٢٠ ٪ من هذه الهرمونات بواسطة الخصية . أما الكمية الباقية منها فيتم تخليقها في أنسجة غير صماء عديدة مثل المخ والكبد والأنسجة الدهنية والجلد وجميعها تحتوي علي إنزيم الـ Cytochrome - P - 450 aromatase الآزم لتحويل الأندروجينات إلي إستروجينات ما عدا تكوين الإستراديول من التستوستيرون في المخ . ولا يعرف حتي الآن دور الإستروجينات في الذكر .

ثانيا : الهرمونات الببتيدية Peptide hormones :

١) الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية Gonadotropins :

وتشمل هرموني الـ (LH) الذي كان يسمى بالهرمون المنبه للخلايا البينية في الذكر (Interstitial cell - stimulating hormone ICSH) وهرمون الـ (FSH) إختصارا لـ (Follicle stimulating hormone) وهما الهرمونان اللذان يتم إفرازهما من النخامية الغدية تحت التأثير المنبه لهرمون الهيبوثالاماس المسمى بالهرمون المفرز للهرمون المنبه للغدد الجنسية (Gonadotropin Releasing Hormone GnRH) .

أ) هرمون الـ Luteinizing Hormone (LH) :

يتم تنظيم تخليق وإفراز التستوستيرون في الطور البالغ بواسطة الـ (LH) وبواسطة هرمون الجونادوتروفين الكريوني (Chorionic gonadotropin hCG) في أطوار النمو الجنيني ويتم إفراز الـ (LH) تبادليا بالإرتباط بمستوي التستوستيرون والإستراديول في الدم . وتظهر تأثيرات الـ (LH) علي خلايا ليدج لتنبيه التستوستيرون نتيجة حدوث تفاعل بين هذا الهرمون ومستقبله علي حدار الخلية والذي يؤدي إلي تنبيه تكوين (cAMP) الذي ينشط عملية إنشقاق السلسلة الجانبية للكولستيرول . وتشابه ميكانيكية هذا التأثير مع تلك الحادثة علي خلايا الجسم الأصفر في الإناث .

ب) هرمون الـ (FSH) Follicle Stimulating Hormone :

وهو الهرمون الذي يؤثر على خلايا سيرتولي في الأنبيبات المنوية وبالتعاون مع التستوستيرون لبدء إنتاج الإسبرمات بعد البلوغ . وبعد تمام حدوث عملية التمييز الوظيفي للخلايا الطلائية الجرثومية في الفتران فإنه يصبح للتستوستيرون وحده القدرة على الاحتفاظ بعملية التكوين الإسبرمي في الذكر . ويتفاعل الـ (FSH) مع مستقبلات على غشاء خلايا سيرتولي ليحدث زيادة فجائية في الـ (cAMP) مما يؤدي إلى تنبيه عمليات تمثيلية إضافية لها علاقة بالتكوين الإسبرمي .

ج) هرمون الـ (GRH) Gonadotrophic Releasing Hormone :

وهو هرمون الهيوثالاماس المنظم لإفراز هرمونات النخامية المنبهة للغدد الجنسية (FSH , LH) وهو هرمون ببتيدي مكون من عشرة أحماض أمينية ينتهي طرفه الكربوكسيلي بالـ Glycinamide أما طرفه الأميني فينتهي بالـ Pyroglutamyl .

٢) هرمون الـ Inhibin :

يفرز من خلايا سيرتولي في الذكر ومن خلايا الحويصلات المبيضية في الأنثى . ويؤثر هذا الهرمون على مستوى الهيوثالاماس والنخامية لتقليل إفراز الـ (FSH) بالإضافة الهرمونات الإسترويدية للغدد الجنسية .

ويتكون هذا الهرمون من وحدتين ببتيديتين متماثلتين : الأولى الوحدة البنائية الفا وزنها الجزيئي ١٨٠٠٠ والثانية الوحدة البنائية بيتا بوزن جزيئي ١٤٠٠٠ وترتبط الوحدتين معا برابطة أو أكثر من كوبري ثنائي الكبريتيد . وسيتم إعطاء المزيد من المعلومات عن هذا الهرمون عند الكلام عن الهرمونات الأنثوية .

٣) البرولاكتين (PRL) :

يتميز مستوي سIRM دم الذكر من البرولاكتين بكونه أقل قليلا عن مستواه في سIRM دم الأنثى . ولقد سبق لنا وصف التركيب البنائي للبرولاكتين . ولا يعرف حتي الآن الدور الحقيقي للبرولاكتين في الذكر . إلا أنه يحدث إنخفاض ملحوظ في الكمية المفرزة من البرولاكتين في بعض الظروف التي يحدث فيها نقص إفراز الأندروجينات . وتوجد مستقبلات البرولاكتين علي الغشاء البلازمي لخلايا سIRMولي . ويساعد البرولاكتين علي زيادة التأثيرات التنبيهية لك (LH) علي عمليات التكوينات الإسترويدية . وتوجد من الدلالات ما يؤكد وجود تأثيرات للبرولاكتين علي القناة التناسلية في الذكر وخاصة علي البروستاتا والحويصلات المنوية حيث يزيد من مستقبلات الأندروجين .

ولقد أظهرت نتائج البحوث الحديثة أن زيادة البرولاكتين في الدم (hyperprolactinemia) الذي يصحب الإصابة بأورام النخامية Pituitary tumor يكون مقرونا عادة بإضمحلال الخصية وإنخفاض مستوي التستوستيرون في البلازما والتي يمكن إزالتها بإزالة الورم .

البلوغ والتطور الجنسي

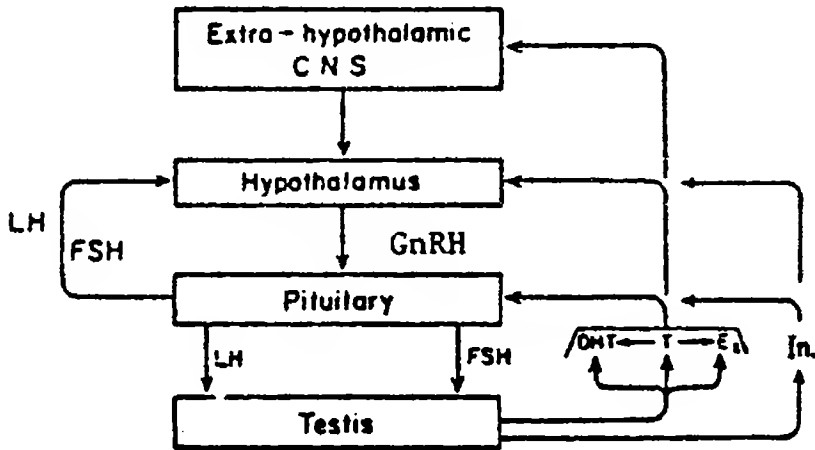
Puberty and Sexual Development

يعرف البلوغ بأنه حدوث تكامل بين مجموعة التغيرات التشريحية والفسولوجية والهرمونية التي تجعل الذكر قادرا علي التناسل . ويحدث البلوغ في الغالب نتيجة حدوث تغيرات متتابعة في النظام الهرموني للغدة النخامية والغدد الجنسية . ويعتقد حدوث إنخفاض في حساسية التأثير الإغذائي العكسي علي محور الجهاز العصبي المركزي – النخامية الناتج من زيادة إفراز الهيبوثالاماس لهرمون الـ (GnRH) والذي يؤدي بدوره إلي بدء إفراز هرموني الـ (FSH) والـ (LH) إلي معدلات أعلى مما هو حادث في أثناء الفترة ما قبل البلوغ الجنسي ولقد لوحظ - بالإضافة إلي ذلك - زيادة متقطعة في معدل إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) - في كل من الإناث والذكور - أثناء النوم . إلا أن أسباب ذلك غير معروفة حتي الآن

محور الهيبوثالاماس - النخامية - خلايا ليدج :

Hypothalamus - Pituitary - Ledge cell Axis :

يمثل الشكل التخطيطي التالي ذلك المحور :



ينظم إنتاج وإفراز الـ (LH) بواسطة المنطقة القاعدية الوسطية للهيپوثالاماس (Hypothalamic Medial - basal region) ويؤدي إتلاف النسوة المنحنية للمخ Arcuate nucleus of the brain إلى خفض إفراز كل من الـ (LH) والتستوستيرون . وتقوم الخلايا العصبية - التي تنشأ في الجهاز العصبي المركزي ويمتد إلى الهيپوثالاماس - بإفراز الكاتيكولامينات والإندورفينات و / أو الدوبامين وكلها تساعد عرضيا علي إنتاج وإفراز الـ GnRH داخل الدورة البائية النخامية الهيپوثالامية . ويرتبط الـ GnRH بمستقبلاته علي أغشية خلايا النخامية الغدية فيؤدي ذلك إلى إفراز الـ (LH) . يتم نقل الـ (LH) عن طريق الدورة الجهازية داخل إلى خلايا ليدج في الخصية .

يؤثر الـ (LH) علي تنبيه تكوين وإفراز التستوستيرون نتيجة لإرتباطه بمستقبلاته الموجودة علي السطح الخارجي لخلايا ليدج مما يؤدي إلى زيادة فجائية في الـ (cAMP) داخل الخلية . كما يساعد إرتباط البرولاكتين بمستقبلاته الموجودة علي حدر خلايا ليدج إلى زيادة فاعلية تأثير الـ (LH) لزيادة معدل إنتاج هرمون التستوستيرون .

ويرتبط معدل التخليق الحيوي للتستوستيرون ثم إفرازه إرتباطا موجبا بمستوي الدم من الـ (LH) . ويمكن تقليل معدل إفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية بزيادة تركيزات الهرمونات الجنسية الإستيرويدية (الأندروجينات والإستروجينات) في الدم مما يؤدي إلى تسهيل إرتباطهم بمستقبلات الإستيرويد في الهيپوثالاماس والنخامية . وهو ما يطلق عليه بالفعل الإغذائي العكسي السالب (Negative feedback) وعند إنخفاض مستويات الإستيرويدات الجنسية في الدم يرتفع مستوي الـ (LH) وهو ما يسمى بطور إستعادة التأثير الإغذائي العكسي السالب (Recovery phase of negative feedback) . ولا يعرف حتي الآن التفاصيل الدقيقة لميكانيكية الأفعال الإغذائية العكسية إلا أنه طالما كان كل من الأندروجينات والإستروجينات عوامل فعالة في إحداث تأثيرات تمثيلية في بعض مناطق

الهيپوثالاماس .لذا فإنه من الممكن إعتبار الـ (LH) ناتج تمثيلي للإستيرويدات الجنسية أكثر من كونه أسترويد يحدث لإشارة الفعل الإغذائي العكسي السالب . ويعتقد أن تنظيم تأثيرات الأفعال الإغذائية العكسية علي إفراز الـ (LH) يتج عن تأثير كل من كمية الـ GnRH المفرزة من الهيپوثالاماس بالإضافة إلي حدوث تغيرات في درجة حساسية خلايا النخامية الغدية المفرزة للـ LH لفعل هرمون الـ GnRH .

محور الهيپوثالاماس - النخامية - خلايا سرتولي :

Hypothalamus - Pituitary - Sertoli Axis :

والشكل السابق يمثل أيضا مسار هذا المحور. ففي أثناء مرحلة البلوغ الجنسي يتم نضج خلايا سرتولي من ناحيتي قدرتها البيوكيميائية وتطورها التشريحي . وذلك تحت تأثير زيادة إفراز هرمون الـ GnRH من الهيپوثالاماس وهرمون الـ FSH من النخامية . عندئذ تبدأ خلايا سرتولي في القيام بوظائف هامة تشمل :

- (١) البدء في تكوين بروتينات خاصة تشمل البروتين المرتبط بالإندروجين المسمى بالـ (ABP) إختصارا لـ Androgen Binding Protein .
- (٢) تغذية وتطور الخلايا المنوية (الحيوانات المنوية)
- (٣) إلتهام الإسرمات النالفة .
- (٤) إنتاج سائل غني بالبيكربونات والبوتاسيوم لنقل الحيوانات المنوية الناضجة .
- (٥) إنتاج الإسترايول من التستوستيرون .

ويبدأ تأثيرات هرمون الـ FSH علي الأنبيبات المنوية إثر إرتباط هذا الهرمون بمستقبلاته الموجودة علي سطح الغشاء البلازمي الخارجي لخلايا سرتولي والذي يؤدي إلي زيادى إنتاج الـ (cAMP) داخل تلك الخلايا ويتم التأثير الإغذائي العكسي السالب من خلايا سرتولي إلي الهيبوثالاماس والنخامية الغدية عن طريق هرمون بروتيني يعرف بهرمون الـ (Inhibin) والذي يفترض إنتاجه بواسطة خلايا سرتولي . ومما يؤيد ذلك ما يلاحظ من زيادة إفراز الـ FSH عند إزالة الخصي والذي لا يمكن إيقافه بأي أندروجين آخر . إلا أنه لم يمكن حتي الآن عزل وتنقية هرمون الـ (Inhibin) أو معرفة صفاته البيوكيميائية وعليه فأبي تفاصيل أخرى عن تأثيراته المنظمة لهرمونات النخامية غير معروفة حتي الآن .

الجلوبيولين المرتبط بالهرمون الإسترويدي :

Steroid Hormone Binding Globin (SHBG) :

ترتبط كل الهرمونات الإسترويدية - فور إتمام إفرازها من الأنسجة المفرزة لها - بواحد أو أكثر من بروتينات البلازما . ويوجد بروتين واحد فقط يسمى بيتا جلوبيولين يعمل علي نقل ككل من الأندروجينات والإستروجينات يعرف Steroid Hormone Binding Globin (SHBG) الذي أمكن عزله وتنقيته . وهو حليكوبروتين وزنه الجزيئي ٩٤٠٠٠ . ويستطيع هذا الجلوبيولين أن يميز أي إسترويد به مجموعة أيدروكسيد علي ذرة الكربون رقم ١٧ في الوضع الفا (17α hydroxyl) وعليه فيمكن لهذا البروتين الإرتباط بالتستوستيرون والـ DHT والإستراديول ولكن لا يمكنه الإرتباط بالبروجستيرون أو الكورتيزول . ويتم تخليق هذا الجلوبيولين في الكبد ويزداد تركيزه في الدم أثناء الحمل وفي حالات فرط إفراز الدرقية (hyperthyroidism) كما يتميز بإرتفاع تركيزه في الأنثي بمقدار مرتين عن تركيزه في الذكر . ولا يعتقد أن يساهم هذا الجلوبيولين في طريقة تأثير أي من الأندروجينات أو الإستروجينات مباشرة . غير أنه يعتقد أن من أهم وظائف هذا الجلوبيولين هو توفير مستودع من الهرمون المرتبط يستطيع الإمداد الحر من الهرمون بصفة فعالة من آن إلي آخر .

دور كل من الـ (FSH) والـ (LH) التخليق الحيوي للأندروجينات:

ينحصر دور الـ (LH) في تنبيه التخليق الحيوي للإسترويدات أو التكوين الإسترويدي بصفة عامة (Steroidogenesis) في أنه ينبه تكوين الـ (cAMP) كنتيجة لإرتباطه بالغشاء البلازمي لخلايا ليدج . ينشط الـ (cAMP) المتكون إنزيمات البيروتين كيناز (Protein kinases) والتي تقوم بفسفرة بروتينات معينة محدثة زيادة في معدل الإنحلال المائي (hydrolysis) لإسترات الكولستيرول لتكوين الكولستيرول . ينتقل الكولستيرول المتكون إلى الميتوكوندريا حيث ينشق سلسلته الجانبية ويتكون البرحنانولون Pregnenolone . وتعتبر هذه الخطوة التفاعل المحدد لعملية التخليق الطبيعي للأندروجينات . أما عن دور الـ (FSH) في هذا المجال فلازالت المعلومات الشارحة لهذا الدور قليلة بل شديدة الندرة .

التكوين الإسبرمي Spermatogenesis :

يطلق علي عملية التكوين الجاميطي gametogenesis إصطلاح التكوين الإسبرمي (Spermatogenesis) ويبدأ القدرة علي التكوين الإسبرمي في الذكر من البلوغ وطوال معظم حياة الطور البالغ . وتعتمد عملية التكوين الإسبرمي في الذكر علي العلاقات الخلوية المتخصصة بين الخلايا الجرثومية والخلايا المحيطة بها بالإضافة إلي ضرورة وجود الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية وهي هرموني الـ (FSH) والـ (LH) . وتشارك خمسة أنواع من الخلايا علي الأقل في عملية التكوين الإسبرمي وهي :

(١) خلايا سيرتولي (٢) خلايا ليدج (٣) الخلية الجرثومية

(٤) الخلايا الطلائية العضلية (myoepithelial) (٥) الخلايا الطلائية للجهاز القنوي

وتتميز خلايا سيرتولي بإحتوائها علي مستقبلات لكل من الهرمون البتيدي الـ (FSH) والهرمون الإسترويدي التستوستيرون. وبينما يكون لكلا الهرمونين دورا هاما في عملية التكوين الإسبرمي فإن هرمون الـ (FSH) بالذات يلزم لتطور ونضج خلايا سيرتولي بالإضافة إلي عملية

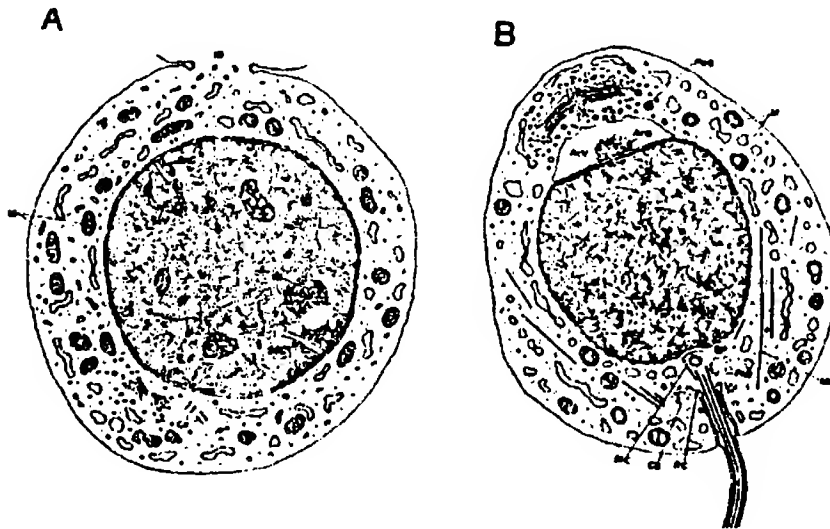
التخليق الحيوي لهرمون التستوستيرون أثناء البلوغ الجنسي . فيؤدي إزالة هرمون الـ (FSH) بعد البلوغ بإستئصال النخامية - مثلاً - إلى إيقاف عملية التكوين الإسرمني والتي يمكن إعادتها مرة ثانية بالحقن بجرعات عالية من التستوستيرون . وفي الإنسان يوجد إحتياج مستمر لهرمون الـ (FSH) بالإضافة إلى هرموني الـ (LH) والتستوستيرون .

ولهرمون الـ (FSH) ثلاثة تأثيرات مميزة علي خلايا سيرتولي هي :

- (١) تنبيه تكوين الإلتصاق الوثيق بينها .
 - (٢) تنبيط إنحلال الإسريمات .
 - (٣) تنبيط إنتاج وإفراز الـ (ABP) داخل الأنبيبات المنوية .
- ويقوم التستوستيرون بتنبيه تكوين الـ (ABP) . والـ (ABP) عبارة عن بروتين ذو وزن جزيئي ٩٠.٠٠٠ وقدرة عالية علي الإرتباط بالتستوستيرون والـ (DHT) . ويؤكد وجود الـ (ABP) علي إرتفاع تركيز التستوستيرون داخل تجويف الأنبيبات المنوية . ولا يعرف دور هذا البروتين علي وجه الدقة . إلا أنه قد يلعب دوراً ما في عملية نقل التستوستيرون إلى داخل الأنبيبات المنوية والبربخ . ولا يتقل هذا البروتين عن طريق الدم .
- وتتم عملية التكوين الإسرمني كلها داخل الأنبيبات المنوية . وتشمل هذه العملية علي العديد من الخطوات المميزة في تتابع خاص ينشأ عنها تكوين خلايا في التتابع الآتي :
- (١) الخلية الأولية التناسلية ثنائية المجموعة الكروموزومية Gonocyte - XY diploid .
 - (٢) سلف الخلية النطفية ثنائية المجموعة الكروموزومية Spermatogonium - XY diploid .
 - (٣) الحويصلة المنوية الأولية رباعية المجموعة الكروموزومية Primary spermatocyte XX - XY .
 - (٤) الحويصلة المنوية الثانوية ثنائية المجموعة الكروموزومية Secondary spermatocyte XX, XY .
 - (٥) سلف النطفة وحيدة المجموعة الكروموزومية Spermatid haploid X or Y .

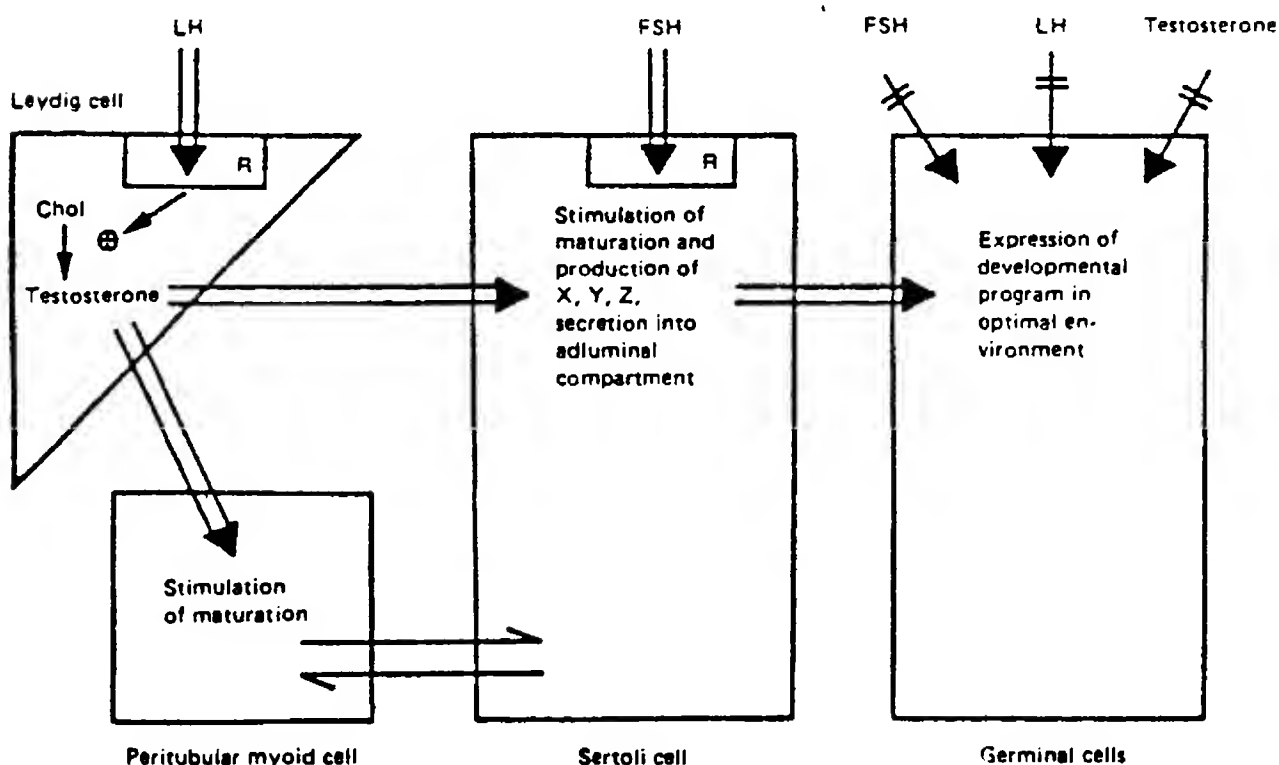
وتستغرق عملية التكوين الإسريري في الإنسان حوالي ٦٤ يوما . وتعرف الخلايا التناسلية الأولية المتكونة أثناء التطور الجنيني (Embryonic gonocytes) بسلف الخلايا النطفية أو الإسريماتوجونيوم (Spermatogonium) وذلك عند بدء التكوين الإسريري وتظل كذلك حتي سن البلوغ . ثم تتحول بعد ذلك إلى خلية حويصلية منوية أولية (Primary spermatocyte) والتي تتحول - بعد الإنقسام الإختزالي الأول - إلى خليتين منوية حويصلية ثانوية (secondary spermatocyte) . تنقسم الخليتين الحويصلية الثانوية بعد ذلك لتكون خليتين سلفية وحيدة المجموعة الكروموزومية (إسريماتيد) . يتحول الإسريماتيد بعد ذلك إلى خلية نطفية (حيوان منوي أو إسريرم) بواسطة عملية التكوين المنوي (Spermatogenesis) .

والشكل التالي يوضح الخلية الحويصلية (A) والإسريماتيد (B)



(IB) Intercellular bridges, (M) Mitochondria, (SxV) Sex vesicle, (Ce) Centriole, (PaG) Proacrosomal granules, (AcG) Acrosomal granules, (AcV) Acrosomal vesicle, (StC) Striated columns, (Rc) Ring centriole, (CB) Chromatoid body, (PcB) Paracentriolar body .

ولا يوجد أي دليل علي وجود أي دور مباشر لأي من الـ (FSH) والتستوستيرون في عملية نضج الخلية الإسرمية . وتنحصر الإحتياجات الأندروجينية لتمييز الخلايا الجرثومية وتطورها في إعتداد تلك الخلايا علي التفاعلات بينها وبين الخلايا الجسمية - في الخصية - المجاورة لها وهي خلايا ليدج وسيرتولي والتي تتأثر بالـ (FSH) والأندروجين وهو ما يوضحه الشكل التالي والذي يوضح النموذج الذي إقترحه (I.B. Fritz) عام ١٩٧٤ لبيان أماكن التأثيرات الهرمونية أثناء عمليات التكوين الإسرمي ويوضح هذا النموذج التفاعل بين خلايا ليدج وخلايا سيرتولي . وفي هذا النموذج يفترض أن إنتاج خلايا سيرتولي الناضجة الضئيل من الإسترايول يسمح بزيادة تكوين التستوستيرون كإستجابة لفعل الـ (LH) . ويشير إنتاج X, Y and Z يشير إلي مواد خاصة تنتجها خلايا سيرتولي في سائل الحويصلات المنوية مثل البروتين القابل للإرتباط بالأندروجين (ABP) . لاحظ أن (chol) تشير للكلولستيرول وتشير الـ R إلى المستقبل (Receptor) :



هذا وتوجد مستقبلات الأندروجين في الأعضاء والأنسجة التالية :

(١) في الأنسجة التي يظهر فيها تأثيرات أندروجينية وتشمل :

أ) القناة التناسلية في الذكر : الخصي - البروستاتا - الحويصلات المنوية - البربخ .

ب) الأعضاء المظهرة للصفات الجنسية الثانوية للذكر : الجلد - حويصلات الشعر - العرف - الدالتان .

ج) المخ - الهيوثالاماس - النخامية - المنطقة القبل بصرية - قشرة المخ .

(٢) في الأنسجة التي يظهر بها تأثيرات بنائية مثل عضلات الإلية والفخذ .

(٣) أنسجة أخرى : الكلي - الرحم - الغدد تحت فكية - نخاع العظام - الغدة الصنوبرية -

غدد تحت الجلد - الغدد القلبية Preputial glands

المركبات المضادة للأندروجين Antiandrogen Compounds :

يوجد من المركبات الإسترويدية المضادة للأندروجين ما يتلخص فعلها في منع

الأندروجينات الفعالة من الإتصال أو الارتباط بمستقبلاتها علي الخلايا المستهدفة . ومن أهم هذه المركبات ما يلي :

1) Cyproterone acetate .

2) α, α, α - trifluoro - 2 - methyl - 4 - nitro - m - propionotoluide (flutamide).

3) 6 α -bromo-17 α -methyl-17 β -OH-4-oxa-5 α -androstane-3-one . (BOMT).

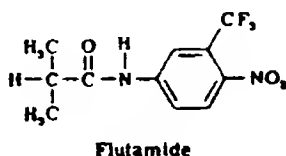
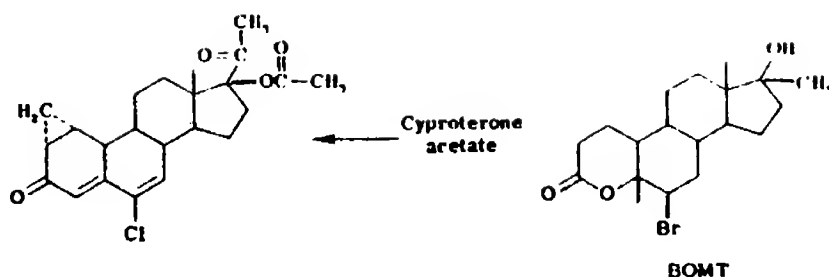
هذا وللإستروجين القدرة علي إظهار تأثيرات مضادة للأندروجين أما عن طريق :

(١) تثبيط إفراز اللأندروجين من الخصية عن طريق وقف إفراز هرمون الـ (LH) .

(٢) التأثير المباشر له في تثبيط التخليق الحيوي للأندروجين في خلايا ليدج .

وفيما يلي نبين التركيب البنائي لأهم المركبات ذات التأثير المضاد للأندروجين

Antiandrogens



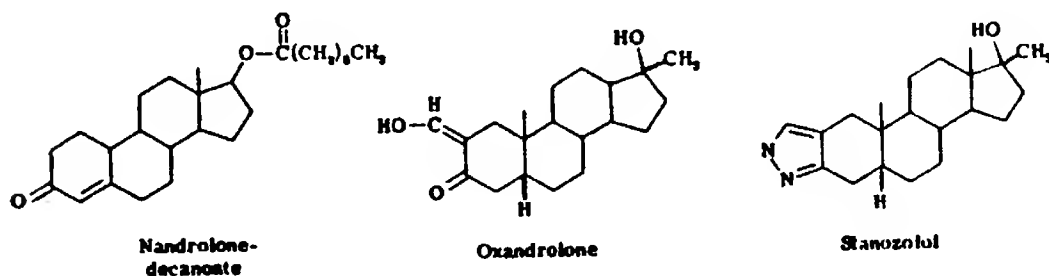
: Anabolic Steroids البنائية الإستيرويدات

تعتبر الإستيرويدات البنائية مشابهات للستوستيرون . وهي تنظم مجموعة من الإستجابات في الجلد والجهاز الهيكلي والعضلات تشمل الإحتفاظ بالنيتروجين والبوتاسيوم والفوسفور الغير عضوي . بالإضافة إلى تأثيراتها علي زيادة الكتلة العضلية . ومن الممكن كيميائيا إنتاج مركبات تزيد من النشاط البنائي ويقلل صفات الذكورة (Androgenicity). ومن أهم تلك المركبات :

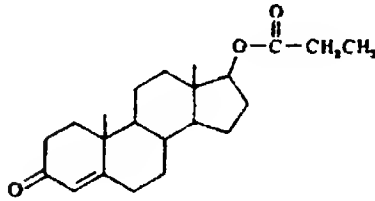
Nandrolone decanoate - Oxandrolone - Stanozolol

وفيما يلي تركيبها البنائي :

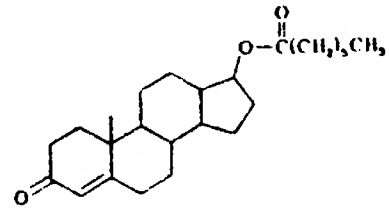
Anabolic steroids



ولا يعرف بالضبط الأساس البيوكيميائي لتأثيرات تلك المركبات علي الجهازين العضلي أو الهيكلي . إلا أنه بما أن أنسجة تلك الأجهزة تحتوي علي مستقبلات الأندروجينات التي تكون داخل الجسم فإنه يعتقد إمكانية أن تنافس الإستيرويدات البنائية الجلوكوكورتيكويدات المتكونه داخل الجسم في مستقبلاتها علي تلك الأنسجة . وفيما يلي التركيب البنائي للأستيرويدات ذات تأثير التستوسترون والمخلقة صناعيا .



Testosterone propionate



Testosterone enanthate

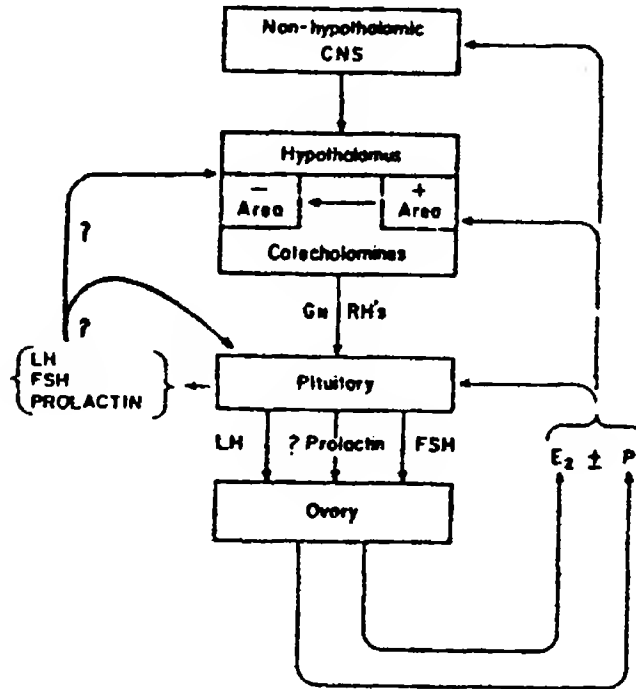
Synthetic testosterone steroid

هرمونات المبيض - الإستروجينات والبروجستينات

Estrogens and Progestins

تمهيد :

تعطي فسيولوجيا الغدد الصماء في الإناث ، وتداخل تأثيرات العديد من الهرمونات المرتبطة بتحديد الجنس والبلوغ الجنسي والحمل وعدد مرات حدوثه وتطور الجنين والولادة وأخيرا توقف الدورة الجنسية (أو إنقطاع الطمث في الإنسان) - مثالا رائعا علي تعقد ومسئولية هذا الجهاز الهرموني العالي التميز . ويتوقف التكامل الوظيفي للجهاز الهرموني علي التفاعل والتكامل بين الإشارات العصبية والهرمونية الصادرة من الجهاز العصبي المركزي والنخامية والمبيض . وهو ما يوضحه الشكل التالي :



ولا يعتقد أن لأي من الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية من النخامية الغدية مثل الهرمون المنبه لنمو الحويصلة المبيضية (FSH) Follicle Stimulating Hormone أو الهرمون المنبه لتكوين الجسم الأصفر (LH) Luteinizing Hormone أو هرمون الهيبوثالاماس المسبب لإفراز هرمونات النخامية المنبهة للغدد الجنسية Gonadotropin Releasing Hormones GnRH أي تأثيرات مباشرة علي وظائف الجسم في الأنثى عدا تأثيراتهم علي الغدة النخامية والمبايض . ويرتبط بتلك الهرمونات - علي الناحية الأخرى - دائرة من التأثيرات التي تظهرها الهرمونات الجنسية . فلهرمونات الإسترويدية الأنثوية المعروفة بإسم الإستروجينات (Estrogens) والبروجستينات (Progestins) تأثيرات واسعة المدى علي كثير من أنسجة الجسم في الأنثى . وفي النهاية فإن تفرز بعض الهرمونات المتخصصة الأخرى مثل الريلاكسين (Relaxin) وهرمون لاكتوجين المشيمة (Placental Lactogen) وهرمون المشيمة الآدمي المنبه للغدد الجنسية (human Chorionic Gonadotropin (hCG في أوقات خاصة (عند الحمل وأثناء إدرار اللبن) لتحقيق إستجابات هرمونية أساسية في تلك الأوقات .

وعليه — فسنناول في هذا الباب بيولوجية وبيوكيميائية الإستروجينات والبروجستينات في الإناث الغير حوامل ثم نتناول العلاقات الهرمونية للحمل والرضاعة (إدرار اللبن) والتطور بالإضافة للدور الهرموني في الإخصاب وتحديد الجنس .

المميزات العامة للأنثى Characteristics of a female :

تشابه الغدد الجنسية من الناحية المورفولوجية في كل من الذكر والأنثى في أثناء الأطوار الجنينية المبكرة . ثم تبدأ في التميز بعد فترة من عمر الجنين تختلف باختلاف جنس الحيوان (بعد ٥ : ٦ أسابيع من عمر جنين الإنسان) . ويكون ذلك كنتيجة لإختلاف التعبير الجيني الموجود علي الكروموزومات الجنسية (XX في الأنثى ، XY في الذكر) . وعندئذ يبدأ تمييز الغدد الجنسية إلي مبايض في الأنثى أو إلي خصي في الذكر. وللمبايض وظيفتين هي

التكوين الجاميطي وإفراز الخلية الجرثومية أو البويضة بالإضافة إلى التخليق الحيوي وإفراز الهرمونات الإستيرويدية الأساسية وهي الإستروجينات والبروجستينات . وتلعب تلك الهرمونات دورا أساسيا في تطور وتميز ونمو واستمرار عمل الأنسجة التناسلية الضرورية لتحقيق عملية التناسل واستمرار النوع . وتميز الأنثى جنسيا بستة صفات هي :

- (١) الغدد الجنسية وهي المبايض ذات المميزات التركيبية والوظيفية الخاصة .
- (٢) إنتاج الهرمونات الجنسية الأنثوية والتي تفرز دوريا في الإناث الناضجة .
- (٣) وجود الأعضاء الجنسية الخارجية والداخلية المناسبة للأنثى .
- (٥) السلوك الاجتماعي والتناسلي كأنثى .
- (٦) الرضاء النفسي بدورها كأنثى .

وتعطي الأربعة صفات الأولى التميز الأنثوي من الناحية العضوية بينما تعطي الصفتين الأخرتين الصفات النفسية والسيكولوجية لها .

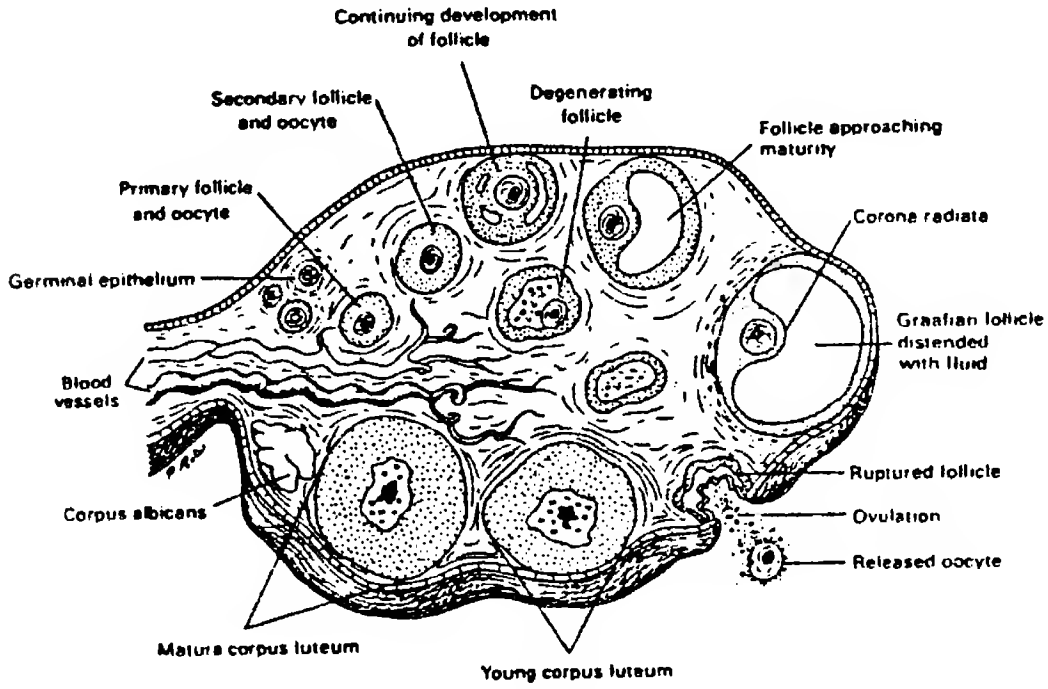
العلاقات المورفولوجية والتشريحية للجهاز التناسلي في الأنثى :

يتكون الجهاز التناسلي في أنثى الثدييات من : الغدد الجنسية (مبيضان) - أنبوتان رحميتان - رحم واحد - مهبل - أعضاء جنسية خارجية - والغدد اللبنية (الثديين) .

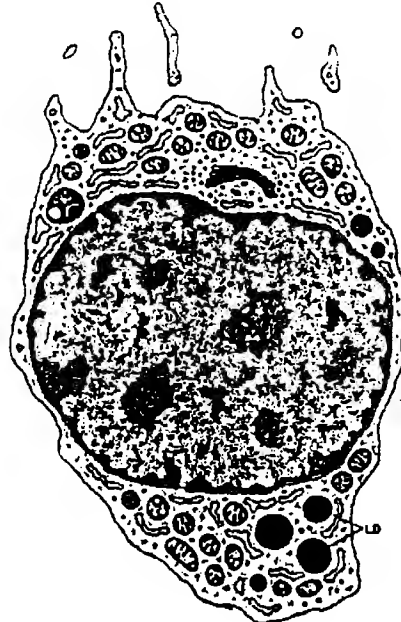
المبايض Ovaries :

يتكون كل مبيض من الناحية التركيبية من القشرة (Cortex) للخارج والنخاع (medulla) للداخل . ويقع مكان تكوين الحويصلات المبيضية تحت الطبقة السطحية من النسيج الطلاحي . وتحتوي كل حويصلة أولية على خلية جرثومية (germ cell) أو خلية بيضية (Oogonium) محاطة بطبقة من الخلايا الطلاحية . وتحاط الخلايا الحويصلية بخلايا الغلاف الخارجي (Theca externa cells) يفصل بينهما الغشاء القاعدي للنسيج الطلاحي . ويكون نخاع المبيض المنطقة المركزية الوسطية للمبيض وهي خالية من الحويصلات . ويمر المبيض أثناء

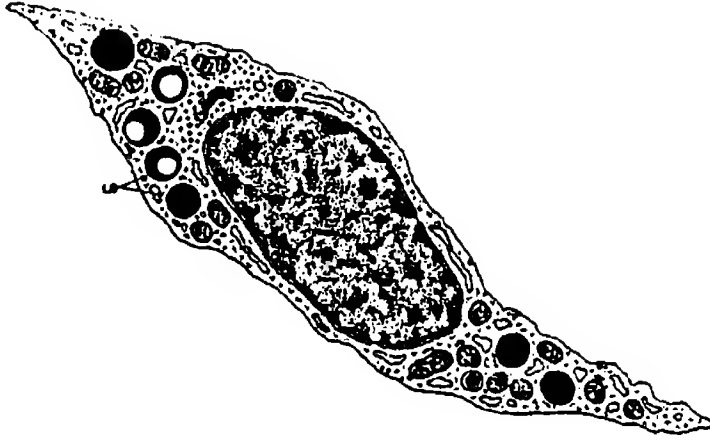
مراحل وظيفته بالعديد من التغيرات التي تعتبر أساسية لتطور الأنثى وبلوغها الجنسي ونشاطها التناسلي . وفيما يلي شكلا تخطيطيا للمبيض مبينا عليه المراحل المختلفة لتكوين الحويصلات المبيضية ثم تبويضها فتكوين الجسم الأصفر ثم الأبيض .



وتتكون الحويصلة المبيضية (Ovarian follicle) من خلية بيضية (oocyte) كبيرة مستديرة محاطة بخلايا حويصلية (Follicular cells) نوضح شكلها في الرسم التالي :



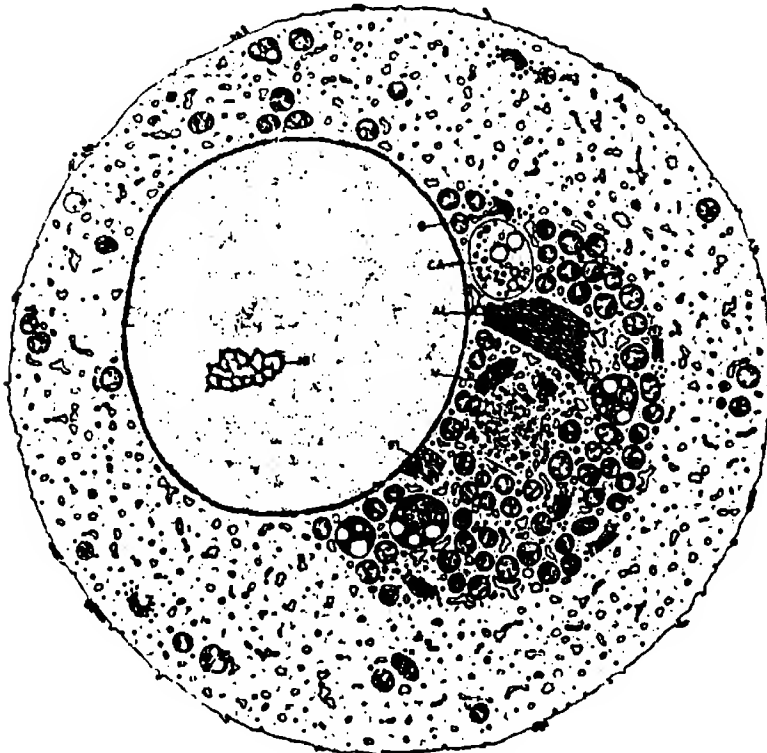
وتحاط خلايا الحويصلة بغلاف يسمى الغلاف الخارجي (Theca externa) يتكون من خلايا نوضح تركيبها في الشكل التالي :



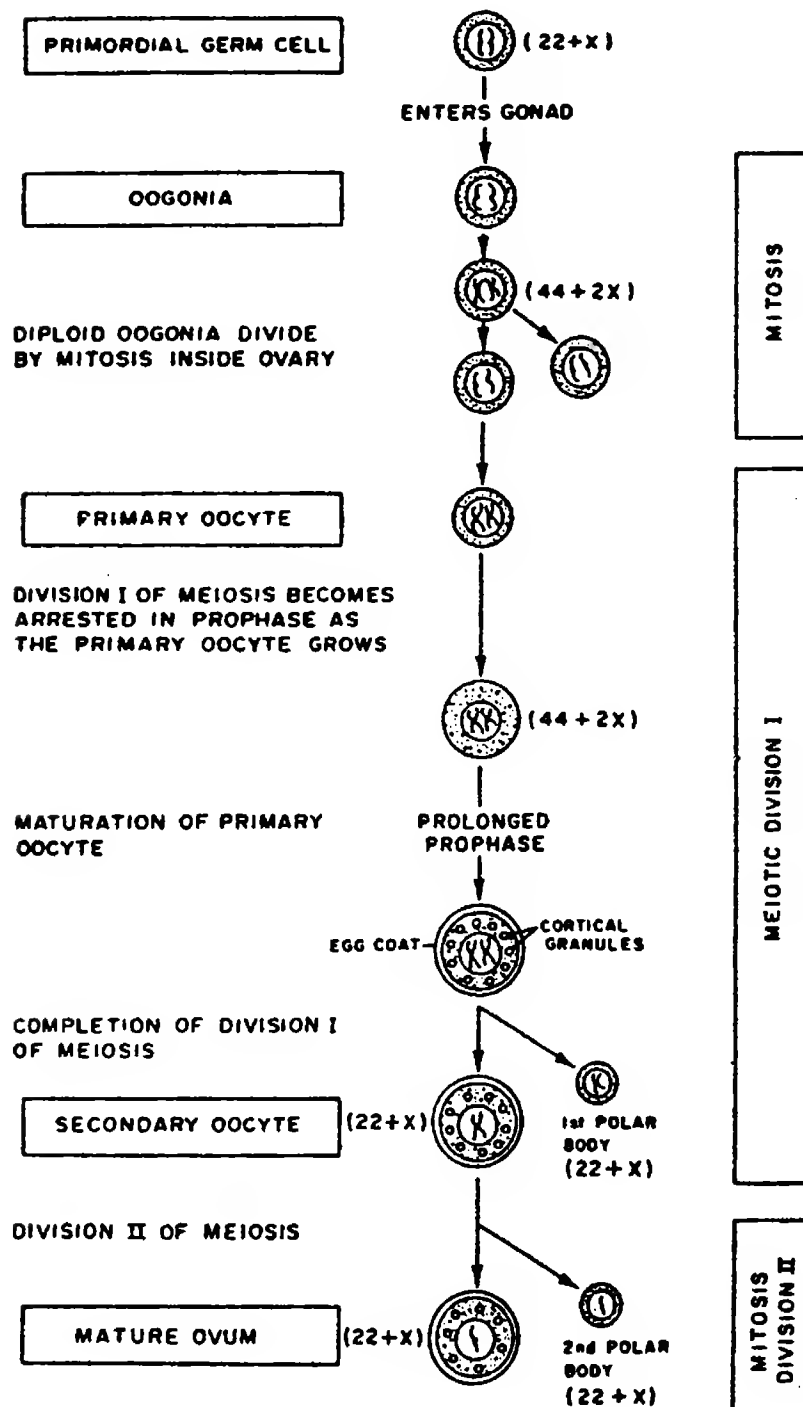
وتتعاون كل من خلايا الحويصلة وخلايا الغلاف الخارجي في عمليات التخليق الحيوي للإستروجينات أثناء تطور الحويصلة المبيضية وقبل عملية التبويض . ويصطلح علي عملية التكوين الجاميطي في الأنثى (Gametogenesis) بالتكوين البيضي (oogenesis) . وعلي النقيض لعملية التكوين الإسبرمي (Spermatogenesis) في الذكر والتي تبدأ عند البلوغ وتستمر طوال حياة الذكر فإن عمليات تكوين الخلية الجرثومية في الأنثى تحدث أثناء الحياة الجنينية . فأنثناء فترة التكوين الجنيني (Embryogenesis) للأنثى تتكون أعداد من الخلايا الجرثومية الأولية (Primordial germ cells) أو ما يطلق عليها الخلايا البيضية الأولية (oogonia) تكفي طوال حياتها الجنسية . وتحتوي الأجسام القطبية علي نفس العدد من الكروموسومات الموجود في الخلايا البيضية الأولية أو الثانوية Primary or Secondary oocyte إلا أنها لا تحتوي علي سيتوبلازم . ففي خلال الإنقسام الإختزالي والذي ينتج عنه تكوين

الجسم القطبي يتجه معظم السيتوبلازم إلى الخلية البيضية . وعند الأسبوع العشرين من الحمل (في الإنسان) فإنه يوجد علي المبيض قرابة السبعة ملايين من الخلايا الجرثومية (Germ cells) الناتجة من الانقسام العادي . بعد ذلك - تتوقف الخلايا الجرثومية عن الانقسام العادي ويبقى بعض منها خاملا بينما يتحول البعض الآخر إلى مرحلة الخلايا البيضية الأولية (oogonia) حيث تنقسم - إنقساماً اختزالياً - حتي مرحلة اللبتوتين (Liptotene) أو دور الراحة (arrestes prophase) . تصبح تلك الخلايا البيضة الأولية (oogonia) محاطة بخلايا الطبقة المتوسطة (mesenchymal cells) لتكون الحويصلة البيضية الأولية (Primary follicles) . وفي الإنسان - يبلغ عدد الحويصلات الأولية عند الميلاد ١ : ٢ مليون حوصلة ينخفض إلى ١٠٠ : ٣٠٠ ألف بويضة عند البلوغ نتيجة لإضمحلال أو موت أعداد منها . ويكفي العدد المتبقي لإمداد الأنثى ببويضة كل شهر وعلي طول ٣٥ : ٤٠ سنة . تظل الخلايا البيضية الأولية (oogonia) علي هذا النحو (Liptotene) أو (arrestes prophase) لئتم اختيار عدد محدود منها ليستمر في النضج حتي مرحلة التبويض وخروج البويضة الناضجة كل دورة جنسية . ويتم هذا الاختيار تحت تأثيرات هرمونية لم يتم الوقوف علي حقيقتها حتي الآن .

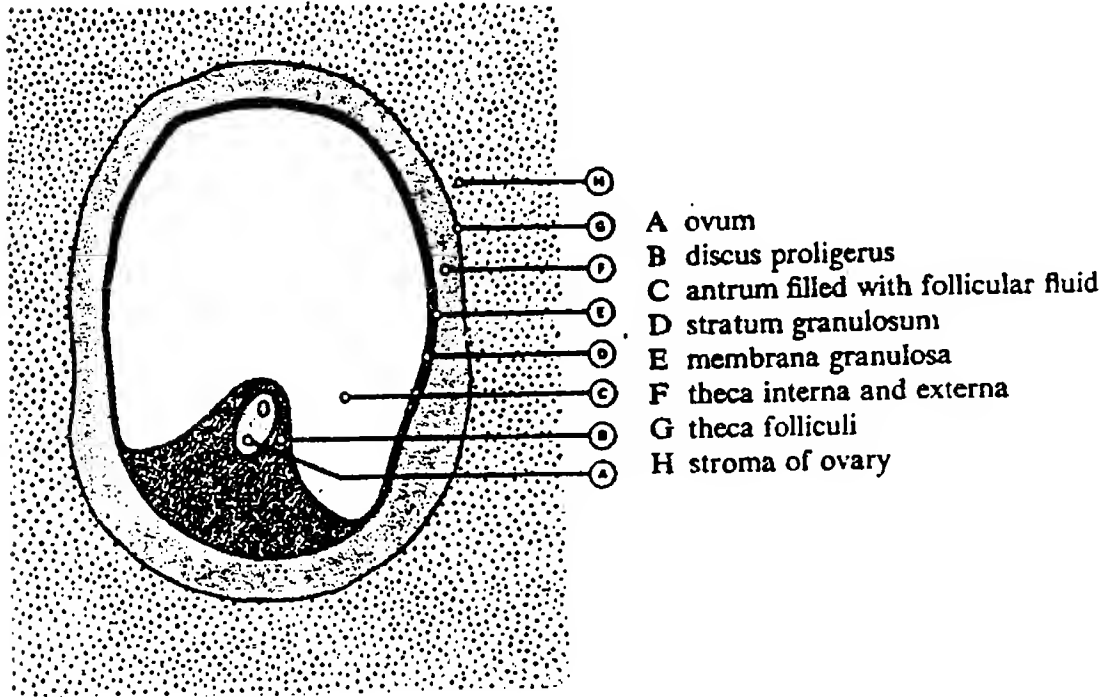
ويوضح الشكل التالي تركيب الخلية البيضية :



وكمثال لطريقة التكوين البيضي نورد في الشكل التالي عملية
 لية الجرثومية في أنثى الإنسان (المرأة) وعلاقته بالعمر والتطور الجا



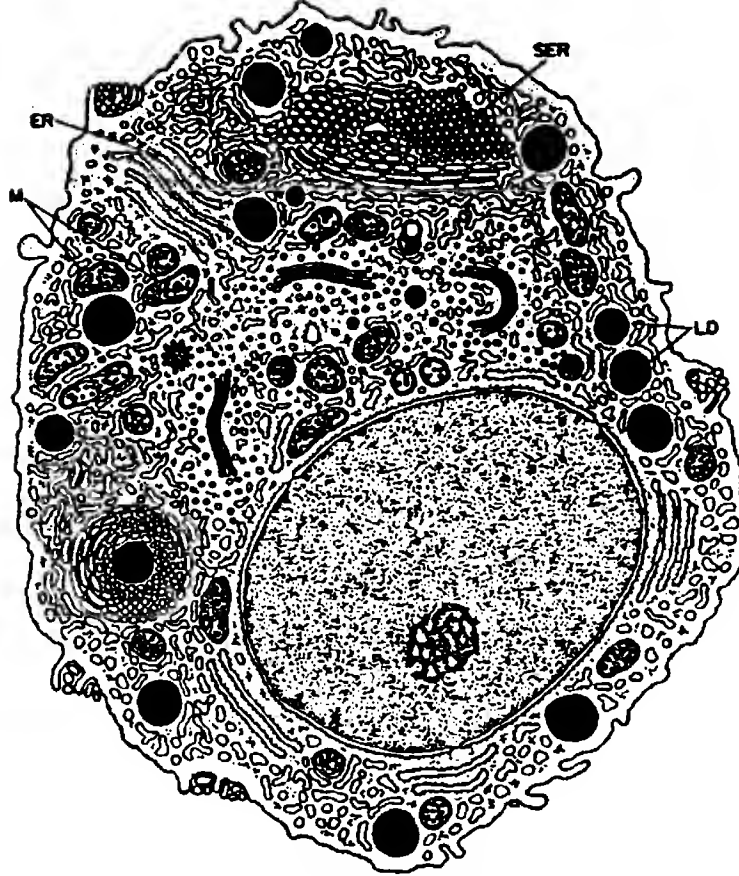
وقبل التبويض وأثناء تطور الحويصلة المبيضية - تمر الحويصلة المبيضية الأولية (Primary oocyte) بانقسام إختزالي يتم خلاله إختزال العدد الأصلي من الكروموزومات إلى النصف . وبذا تتكون الحويصلة المبيضية الثانوية (Secondary oocyte) التي تحتوي علي أغلب السيتوبلازم . وفيما يلي رسماً تخطيطياً لحويصلة جراف أو الحويصلة المبيضية :



الجسم الأصفر Corpus luteum :

تكرر الخلايا الحويصلة المبيضية وتتحول إلى خلايا الجسم الأصفر (Lutein cells) تحت تأثير هرمون الـ (LH) في نفس المكان الذي حدث فيه تبويض الحويصلة المبيضية الناضجة وخروج البويضة إلى قناة المبيض (قناة فالوب) ويتم تكوين تلك الخلايا نتيجة تراكم مادة صفراء (Lutein) في سيتوبلازمها . وتتكون تلك الخلايا نتيجة لنضج خلايا الغلاف الداخلي (theca interna) والخلايا الحويصلية (follicular cells) وهي المكان الأساسي لتكوين وإفراز هرمون البروجستيرون والإستروجين بعد التبويض . بعد ذلك تنمو شعيرات

دموية بين تلك الخلايا مكونة تركيب غدي (صماء) يعرف بالجسم الأصفر.
وفيما يلي شكلا يوضح تركيب خلية الجسم الأصفر .



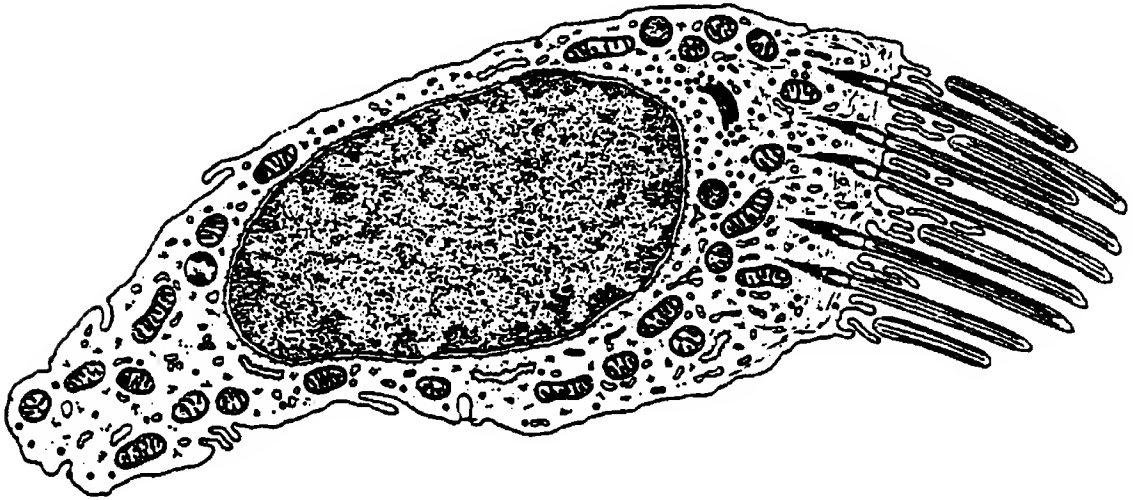
فإذا لم يتم إخصاب البويضة بعد تبويضها بوقت معين (١ : ٢ يوم في الإنسان) -
يبدأ الجسم الأصفر بالزيادة في الحجم لمدة معينة (١٠ : ١٢ يوم في الإنسان) يبدأ بعدها في
الإضمحلال ليكون ندبة صغيرة بيضاء تعرف بالجسم الأبيض (Corpus albicans) ويتوقف
إنتاج كل من البروجسترون والإستروجين .

أما إذا حدث وتم إخصاب البويضة - فإن الجسم الأصفر يستمر في النمو وأداء
وظيفته الإفرازية للهرمونات لمدة معينة (ثلاثة أشهر في الإنسان) من الحمل يبدأ بعدها في
الإضمحلال تدريجيا مكونا ندبة بيضاء علي المبيض . ويعتبر البروجسترون المفرز من الجسم
الأصفر لازما لاستمرار الحمل لمدة الشهرين الأولين من الحمل (في الإنسان) يبدأ بعدها
البلاستا في تكوينه بكميات كافية للمحافظة علي استمرار الحمل خلال المدة الباقية .

قناة فالوب Follabian tube :

تسمى القنوات الرحمية Uterine tubes بقنوات فالوب Follapian tubes أو قنوات المبيض oviducts وهي تبدأ من أحد أطرافها البوقية الشكل Trumpet shaped end الملتصق بالمبيض وتمتد إلى أسفل حتى نهايتها القرية التي تخترق جدار الرحم . وتمتد زوائد إصبعية الشكل من خلايا هدية علي السطح الداخلي لقنوات فالوب وذلك أثناء التبويض تساعد بحركتها الإهتزازية علي نقل البويضة إلى أسفل حتى الرحم . فلماذا لم يتم الإخصاب فإنها تتحطم نهائيا أو تختفي . ولا يعرف حتى الآن الأساس الهرموني أو البيوكيميائي لهذا الاختفاء . أما إذا حدث وتم الإخصاب فإنها تنقسم وتستمر في الانقسام حتى تكون الزيجوت ويصل الزيجوت إلي الرحم خلال عدة أيام تختلف باختلاف أجناس الحيوانات (٤ : ٥ أيام في الإنسان) حيث يتم غرس الزيجوت في جدار الرحم . ويستمر في التطور أثناء الحمل . أما إذا فشل الزيجوت في الوصول إلي الرحم فإنه يقال أن اللأثني تعرضت إلي حمل خارج الرحم أي an ectopic pregnancy .

وفيما يلي شكلا يوضح تركيب الخلايا الهدية الموجودة علي الجدار الداخلي لقنوات فالوب



الرحم Uterus :

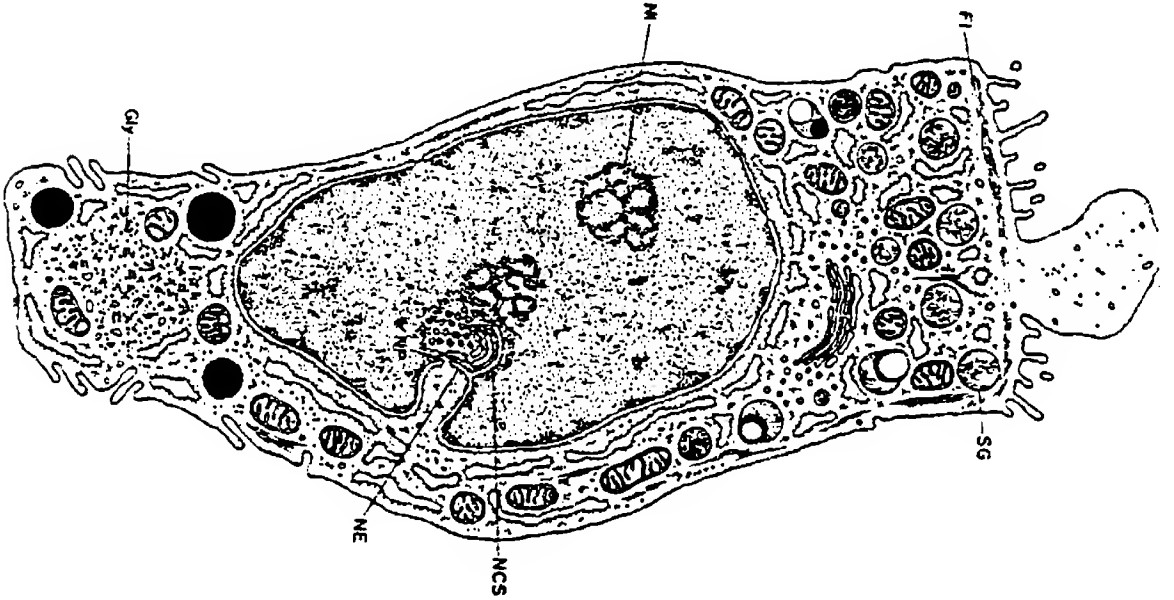
الرحم عضو عضلي سميك يتصل فراغه من أسفل بالمهبل ومن أعلي بقنوات فالوب .

ويتكون جدار الرحم من ثلاثة طبقات رئيسية :

- (١) الطبقة الخارجية وتسمى ظهارة الرحم أو بريتون الرحم Perimetrium
- (٢) الطبقة الوسطى وتسمى عضلة الرحم Myometrium
- (٣) الطبقة الداخلية وتسمى بطانة الرحم Endometrium

وبطانة الرحم عبارة عن غشاء مخاطي يتكون من طبقتين الطبقة القاعدية الرقيقة

Thin basal والطبقة الخارجية الوظيفية Outer functional . وتتغير الطبقة الخارجية بشكل كبير وهائل أثناء فترة الشباع أو الحيض . وتتميز تلك الخلايا بكونها خلايا طويلة عمادية تحتوي علي العديد من الشعيرات الدقيقة ويوضح الشكل التالي تركيب خلية بطانة الرحم .



وتعني الاختصارات في الشكل : (Gly) حبيبات جليكوجين - (NE) الغلاف النووي - (NCS)

النظام القنوي للنواة - (NP) الثقب النووي - (SG) الحبيبة الإفرازية - (FI) الألياف المتموجة .

ويختلف حجم الفراغ الرحمي فيتراوح في الإنسان ما بين ٢ : ٥ مليلتر قبل الحمل إلى ٥٠٠٠ : ٧٠٠٠ مليلتر عند نهاية مدة الحمل . كما يزيد وزنه من ٦٠ جم قبل الحمل إلى ١٠٠٠ جم عند نهاية الحمل . ويسبب الإستروجين لفرز من المشيمة تنبيه نمو بطانة الرحم

المهبل Vagina :

المهبل عبارة عن قناة غشائية تمتد من أسفل عنق الرحم (Cervix) إلى أسفل ثم إلى الأمام حتي الفتحة الخارجية للمهبل (Vestibule) ويتكون جدار المهبل من نسيج ليفي مرن وعضلي أملس مغطى بغشاء مخاطي من خلايا طلائية بلاطية . وتتميز تلك الخلايا بأنها شديدة الإستجابة لفعل الإستروجين . وتختلف مظهر تلك الخلايا تحت الميكروسكوب الضوئي ويعتبر الاختبار الميكروسكوبي لخلايا المهبل وعنق الرحم - والتي يمكن الحصول علي عينة أو مسحة منها بدون ألم - من الاختبارات الهامة لتشخيص الإصابة بسرطان الرحم مبكرا حيث يمكن تمييز خلايا سرطانية غريبة عن الخلايا الطلائية العادية .

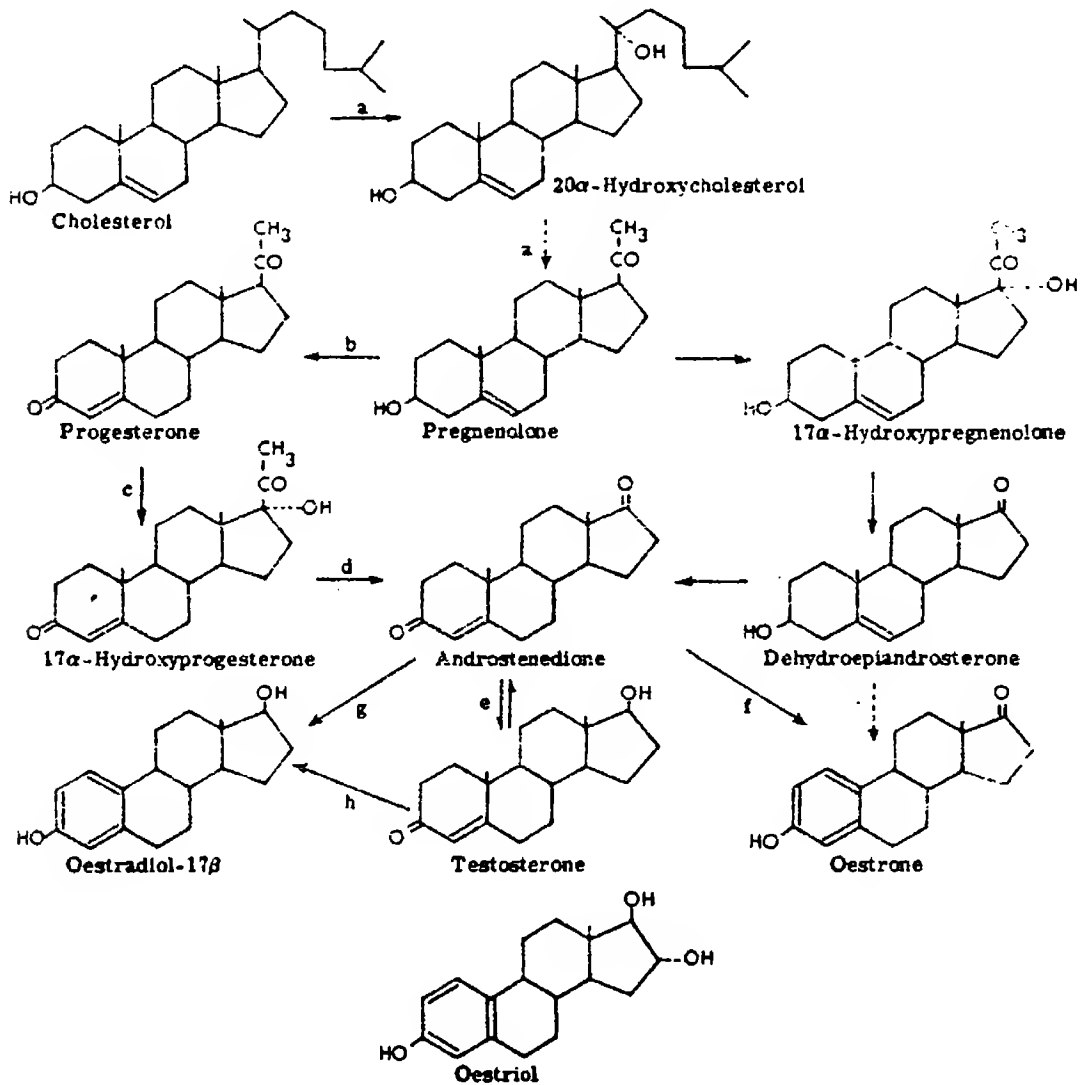
هرمونات التطور والتناسل والإدرار في الإناث :

يلخص الجدول التالي هرمونات الإناث المرتبطة بالتناسل وإدرار اللبن :

Steroid hormones				
Estradiol-17 β	Ovary and follicle	Uterine endometrium	—	Cell proliferation
Estrone	Placenta	—	—	—
Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA)	Fetal adrenal	—	—	—
Estriol (from DHEA sulfate)	Placenta	—	—	—
Progesterone	Corpus luteum	Uterine endometrium, mammary gland	—	Prepare for implantation of the blastocysts and development of mammary alveolar system
Peptide hormones (of both the nonpregnant and pregnant/lactating states)				
FSH	Adenohypophysis	Ovarian granulosa and thecal cells	—	Maturation of ovarian follicle and stimulation of estrogen production
LH	Adenohypophysis	Corpus luteum	—	Stimulate progesterone production
Inhibin	Follicle granulosa cell	Hypothalamus/pituitary	—	To participate in feedback inhibition of FSH secretion
Prolactin (of the pregnant/lactating states)	Adenohypophysis	Mammary tissue	—	Stimulate milk production
Human chorionic gonadotropin	Trophoblast and placenta	Maternal corpus luteum	—	Stimulate progesterone production
Human placental lactogen (HPL) [also known as human chorionic somatomammotropin (HCS)]	Trophoblast and placenta	Maternal tissue	—	To produce peripheral insulin resistance in the mother
Relaxin	Ovary	Uterine cervix	—	Softening of uterine cervix
Oxytocin	Neurohypophysis	Uterus and mammary tissue	—	Milk release
Gonadotropin releasing hormone (GnRH)	Hypothalamus	Adenohypophysis	—	Stimulation of release of FSH and LH
Other				
Prostaglandins	Fetus	Uterus	—	

الهرمونات الإسترويدية للمبيض :

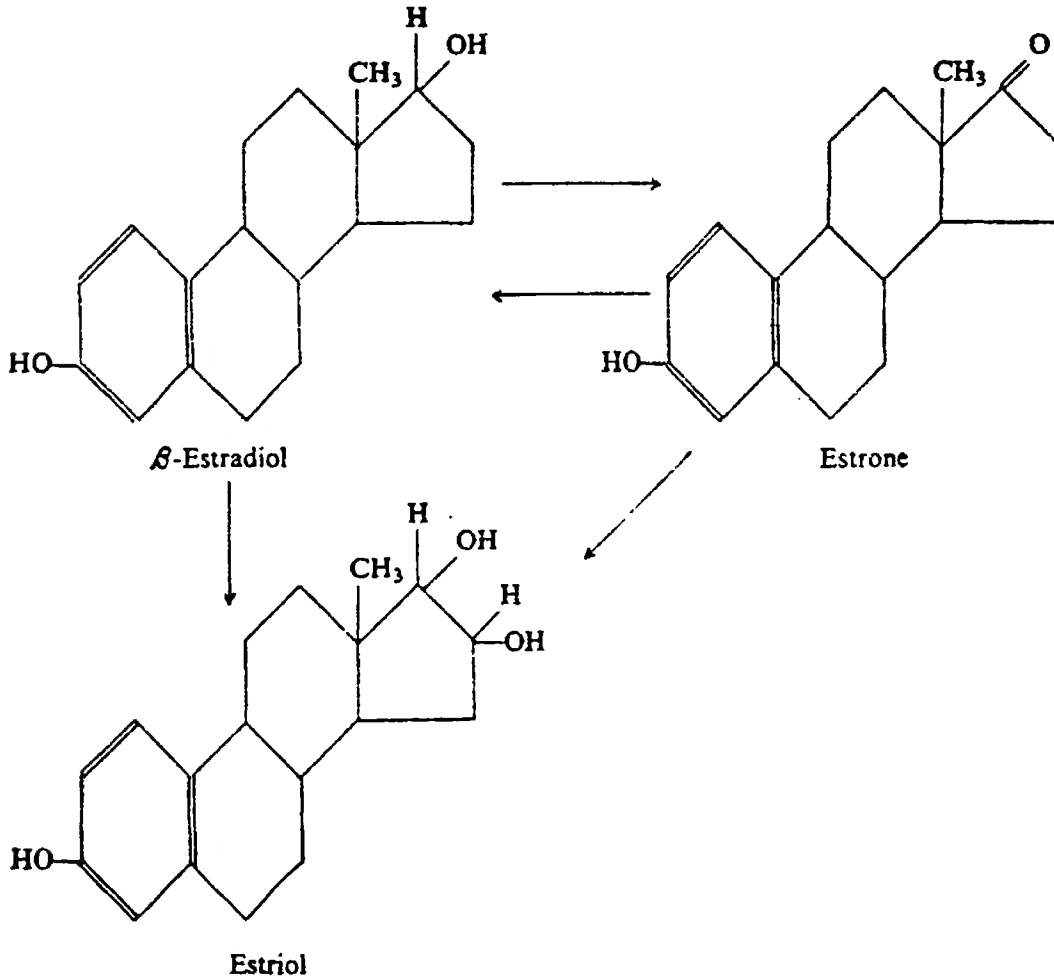
تشمل هرمونات المبيض علي ثلاثة مجاميع من الهرمونات الإسترويدية هي الإستروجينات والبروجستيرون والأندروجينات ويتم تخليقها جميعا في المبيض حيث يتوقف معدل هذا التخليق علي هرمونات النخامية المنبهة للغدد الجنسية Gonadotrophic hormones وفيما يلي نبين تفاعلات التخليق الطبيعي لتلك اهرمونات في المبيض .



Steroid biosynthesis in the mammalian ovary.

أولا : الإستروجينات Oestrogens :

تشمل الإستروجينات كل من الإستراديول (Estradiol) والإسترون (estrone) والإستريول (estriol) والديهيدروإندروستيرون (Dehydroepiandrosterone). ويعتبر كل من الإسترون (estrone) والإستريول (estriol) ومركباتها المرتبطة بالكبريتات وحمض الجلوكورنيك (Glucuronic acid) من نواتج التمثيل الغذائي للإستراديول (Estradiol) الذي يعتبر أكثر الإستروجينات فعالية . وقد يتحول الإستراديول إلى إسترون أو العكس بفعل إنزيمات خاصة توجد في الكثير من الأنسجة أما الإستريول فهو غير قابل للتحويل إلى أي صورة أخرى كما يتضح مما يأتي :



والإستروجينات المتكونة طبيعيا عبارة عن إستيرويدات مكونة من ١٨ ذرة وتتميز بإحتوائها علي حلقة بنزين (أروماتية) وهي الحلقة (A) تحتوي علي ثلاثة روابط زوجية ومجموعة هيدروكسيل فينولية (Phenolic hydroxyl group) علي ذرة الكربون رقم (٣) ومجموعة ميثايل علي ذرة الكربون رقم (١٣)

ويتكون الإسترايول من منطقة الغلاف الداخلي (Theca interna) للحويصلة المبيضية المعروفة بإسم الطبقة الحبيبية (Stratum granulosum) في الإناث الغير حوامل . كما تفرز كميات لا يستهان بها من الإسترون بالإضافة إلي كميات أقل من الإسترايول ١٧ بيتا ، ١٦ ألفا إستريول ، ٦ ألفا هيدروكسي إسترايول ١٧ بيتا .

أما في الإناث الحوامل فإن الإسترايول هو الإستروجين الأساسي حيث يكون له نشاط بيولوجي مساوي تقريبا للإسترايول ١٧ بيتا . ويتم التخليق الحيوي للإسترايول في المشيمة من الـ (hydroepiandrosterone sulfate) والذي يتكون في قشرة فوق الكلية للجنين .

وتوجد الثلاثة صور من الإستروجينات السابق ذكرها في الدورة الدموية وتفرز في الصفراء والبول علي صورة متحدة مع حمض الكيريتيك أو حمض الجلوكورونيك ويتم هذا الاتحاد في الكبد . وتختلف كمية الإستروجينات في البول باختلاف وقت التقدير من مراحل دورة الشبق في الحيوانات ودورة الحيض في الإنسان . ولذا فإن تقدير كمية الإستروجينات في بول الـ ٢٤ ساعة لا تكون بالدقة الكافية حيث أن هذه الكمية في البول لا تختلف باختلاف ساعات اليوم فحسب بل تختلف أيضا باختلاف الوقت من دورة الحيض كما سبق ذكره . والجدول التالي يؤكد ذلك حيث يبين الجدول (وهو مأخوذ عن براون عام ١٩٥٥) الكمية المفرزة من الإستروجينات (مقدرة علي أساس ملليجيم / ٢٤ ساعة) في أوقات مختلفة من دورة الحيض في السيدات . مع ملاحظة أن الأرقام بين الأقواس تمثل المتوسطات :

وقت الدورة	إستريول Estriol	إسترون Estrone	إستراديول Estradiol
بداية الدورة	صفر : ١٠ (٦)	٤ : ٧ (٥)	صفر : ٣ (٢)
عند التبويض	١٣ : ٥٤ (٢٧)	١١ : ٣١ (٣١)	٤ : ١٤ (٩)
الجسم الأصفر	٨ : ٧٢ (٢٢)	١٠ : ٢٣ (١٤)	٤ : ١٠ (٧)
نهاية الدورة	٦ : ٨٦ (٣٣)	٨ : ٧١ (٢٥)	صفر : ١٣ (٦)

من الجدول السابق يتضح لنا أن الإستروجينات تفرز طوال دورة الحيض وتصل إلى أعلى مستوي لها عند التبويض تقريبا ولذا يعتقد أن هذه الهرمونات تتكون وتفرز بواسطة حويصلة جراف التي يزداد نشاطها الإفرازي بزيادة نموها وتكوينها ونضجها . كما يتضح لنا أيضا أن الإستروجينات تفرز أيضا خلال الفترة الثانية من الدورة (أي بعد تكوين الجسم الأصفر) . بل لقد لوحظ زيادة معدل إفرازها في البول خلال هذه الفترة مما يدعو إلى الاعتقاد بأن الجسم الأصفر هو عبارة عن غدة ذات إفرازين حيث تفرز كل من الإستروجينات والبروجستينات . وينخفض معدل إفراز الإستروجينات في البول قرب إنقطاع الدورة (سن اليأس) . ولا يوجد في بول الصغار من الإناث أي إستروجينات قبل سن البلوغ الجنسي .

ويمكن عمل تقدير غير مباشر لكمية الإستروجينات المفرزة عن طريقة - من إفرازات المهبل . حيث يدل غياب التقرن في الخلايا الطلائية للمهبل علي انخفاض واضح في كمية الإستروجينات المفرزة . كما يستعمل إختبار (Fern test) أيضا للكشف عن كمية الإستروجينات المفرزة . وفي هذا الإختبار تؤخذ عينة من إفرازات عنق الرحم وتنشر علي شريحة زجاجية وتجفف وتفحص . فإذا وجد علي الشريحة تركيب خاص يشبه السرخس دل ذلك علي وجود تركيزات كافية من الإستروجينات .

وفي السيدات يزداد معدل إفراز الإستروجينات في البول خلال الستة أشهر الأخيرة من الحمل حتي يصبح معدل إفرازها ١٥ : ٤٥ ملليجيم / ٢٤ ساعة (معظمها علي صورة إستريول والقليل منها علي صورة إسترون) . ويدعو ذلك إلي الاعتقاد بأن البلاستا تفرز الإستروجينات . ومما يؤيد ذلك ما لوحظ من زيادة كمية المفرز من الإستروجينات بزيادة حجم البلاستا وانخفاض إفرازها سريعا بخروج المشيمة .

ويتم تمثيل الإستراديول في الكبد حيث يتم أكسده جزئيا ليتحول إلي مركب أقل نشاطا من الوجهة الهرمونية مثل الإسترون والإستريول حيث تتحد هذه المركبات مع حمض الجلوكوريونيك وحمض الكيريتيك لتكون مركبات ذائبة في الماء هي التي تفرز في البول .

تساعد الإستروجينات الطبيعية علي نمو كل من الرحم والمهبل والأعضاء الجنسية الخارجية . كما تعمل علي نمو عظام الحوض والعانة والشعر عند البلوغ الجنسي . ويكون الرحم صغيرا في الإناث الغير ناضجة جنسيا أو المستأصل مبايضها كما تصبح كل من عضلات الرحم (Myometrium) وبطانة الرحم (Endometrium) غير تامة التطور .

وتنبه الإستروجينات نمو الخلايا الطلائية الغدية لبطانة الرحم كما تزيد من توارد الدم لها . وقد يكون ذلك نتيجة إفراز الهستامين . كما تزيد محتوي المائي والإلكتروليتي والبروتيني والإنزيمي لبطانة الرحم . كما تصبح إفرازات عنق الرحم المخاطية غزيرة وأكثر مائية . وتزيد الإستروجينات أيضا من النشاط الإفرازي للخلايا المبطنة لقناة فالوب والنشاط الحركي للطبقة العضلية لها . كما تزيد من طول أهداب الطبقة الطلائية الهدية . ويعتبر النسيج الطلائي للمهبل حساس لفعل الإستروجينات ويمكن إستخدام هذه الظاهرة في التقديرات البيولوجية لمعرفة التأثير المتوقع لأي من المركبات ذات التأثير الإستروجيني ويزيد الإستروجين من إفرازات المهبل ويجعلها حمضية التأثير لتحلل الجليكوجين إلي حمض اللاكتيك . وتؤدي هذه التغيرات إلي حماية المهبل من أي إصابة بكتيرية . كما يساعد الإستروجين علي تزييت المهبل وهي عملية ضرورية لحمايته أثناء الجماع .

ويزيد الإستروجين من المحتوى المائي للجلد كما يزيد من سمكه نتيجة لتضاد تأثيره مع تأثير الأندروجينات. كما يزيد من إفرازات الغدد الدهنية لذا فقد يكون له أثر في منع ظهور حب الشباب .

ويؤثر الإستروجين علي إعادة توزيع الدهن المخزن في مناطق الجسم حيث يعمل علي ترسيبه في النسيج الدهني تحت الجلد. وتستعمل هذه الظاهرة للعمل علي ترسيب الدهن في الأحشاء وإنتاج اللحم المرمرى في حيوانات التسمين وذلك بإضافة الإستروجين إلي علاقتها . ويثبط الإستروجين إفراز هرمون الـ (FSH) كما تؤثر الجرعات الكبيرة منه علي الاحتفاظ بالصوديوم والماء مما يؤدي بالتالي إلي الإستسقاء (Oedema) أو اضطرابات القلب في الأفراد الذين لديهم استعداد لذلك .

ويزيد الإستروجين من مستوى كل من الثيروكسين والكورتيزول في بلازما الدم كما يخفض من نسبة الكولستيرول فيه . لذا فإنه قد يساعد علي منع تصلب الشرايين . غير أنه غير معروف ما إذا كان للإستروجين أي تأثيرات معدلة أو منظمة لتأثيرات البروجسترون .

وإجمالاً يمكن القول بأن للإستروجينات تأثيرات بيولوجية في القناة التناسلية للأنثى . كما قد تظهر بعض التأثيرات البيولوجية النوعية علي الهيوثالاماس والمخ ومختلف الأعضاء الحشوية الأخرى . ويمكن بيان الأنسجة المحتوية علي مستقبلات الإستروجينات فيما يلي :

الجهاز التناسلي الأنثوي : الرحم والمهبل والمشيمة وأنسجة الشدي وقناة المبيض في الدجاج والمبيض والجسم الأصفر.

الجهاز التناسلي الذكري : في الخصية والبربخ والبروستاتا والحويصلات المنوية وقناة مولاري في جنين الدجاج .

الجهاز العصبي الهرموني : النخامية والهيوثالاماس والمخ (المنطقة القبل بصرية وقشرة المخ) .
الأعضاء الحشوية : الكبد والكلي والرئة .

ويعتبر وجود مستقبل للإستروجين علي جدر خلايا أي نسيج فرضا تخمينيا لوجود تأثيرات بيولوجية له علي هذا النسيج . ويعتبر تأثير الإستروجين علي كبد الدجاج البياض لإحداث التخليق الحيوي لنوع من الفوسفوبروتين يعرف بإسم الـ (Vitellogenin) من أهم التأثيرات التي درست بإستفاضة في الآونة الأخيرة . حيث أوضح (Tata) ومعاونيه تكوين هذا النوع من الفوسفوبروتين نتيجة لتنشيط جين خاص . وينتقل الـ (Vitellogenin) بعدتكونه إلي المبيض حيث ينشأ هناك مكونا بروتينات الصفار النهائية المعروفة Lipovitellin و Phosvitin ولقد أثبتت نتائج البحوث الحديثة علي أن مستقبل الإستروجين عبارة عن عديد بيتيد مكون من سلسلة واحدة تحتوي علي ٥٩٥ حمضا أمينيا وزنه الجزيئي ٦٦٢٠٠ .

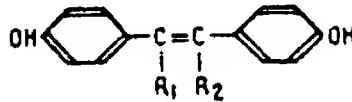
و يلخص الجدول التالي التأثيرات الزمنية للإستروجين الحادثة نتيجة حقن الإستراديول في إناث الفئران الغير ناضجة جنسيا أو المنزوع مبايضها :

الوقت بعد الحقن بالإستراديول	تتابع الاستجابات
٣٠ دقيقة	تنبيه إنزيم الـ RNA Polymerase II
٦٠ دقيقة	تنبيه تمثيل الجلو كوز والفوسفولبيدات
٩٠ دقيقة	تنبيه إنزيم الـ RNA Polymerase I
٢ : ٥ ساعات	تنبيه التخليق العام للبروتينات
٥ : ٧ ساعات	إسراع إمتصاص (inbition) الماء
١٠ : ٢٠ ساعة	تنبيه تخليق البروتين الكلي وكل من الـ DNA والـ RNA
٢٠ : ٣٠ ساعة	إسراع الانقسام الخلوي .

الإستروجينات الصناعية :

لقد أمكن في الآونة الأخيرة تخليق بعض المركبات الكيميائية ذات تأثيرات إستروجينية عالية النشاط البيولوجي . وهي تختلف في تركيبها الكيميائي كثيرا عن الإستروجين الطبيعي . كما أمكن تخليق الإسترون الطبيعي صناعيا . ولقد أُصطلح علي تسمية المركبات الأولى بالمركبات الإستروجينية الأثر الصناعية . ومن أكثر هذه المركبات إنتشارا :

(١) مركبات الديهيدروكسي إستلين : وكلها تشترك في تركيب بنائي واحد هو كالآتي :

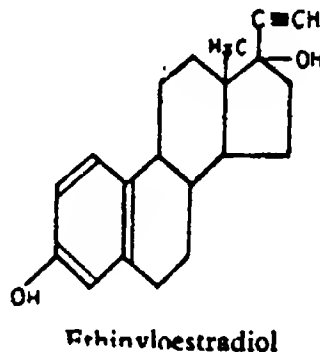


وأكثر هذه المركبات شيوعا هو مركب الـ (Diethylstilboesterol) أو الـ (Stilbosterol) وفيه تكون كل من (R1) و (R2) عبارة عن مجموعة (C2H5) كما توجد مركبات أخرى شديدة الشبه به مثل الـ (Dienoestrol , Benzoestrol and Hexoestrol) .

(٢) مركب الإيثيناييل إستراديول Ethinyloestradiol :

ويختلف هذا المركب عن المركبات السابقة في كونه تحويل للهرمون الطبيعي (الإستراديول)

وهو أكثر فعالية من الهرمون الطبيعي عند إعطائه عن طريق الفم لمقاومته للتأثيرات التمثيلية التي تحدث في الكبد . كما يمتاز بانخفاض تكاليف تحضيره . وتركيبه البنائي هو كالآتي :



ويستعمل هذا المركب (في الإنسان) بتركيز ٠.١ ر مليجم مرة أو مرتين يوميا لإيقاف النزيف أو تنظيم مظاهر الحيض . وغالبا ما يعطي العلاج لمدة ثلاثة أسابيع متتالية يعقبها أسبوع راحة . وتستعمل جرعات أعلى نسبيا في حالات غزارة الحيض (Mororrhagia) حيث يعطي بمعدل ٠.٥ ر مليجم أربعة مرات يوميا ولمدة ٢ : ٣ أيام حتي وقف النزيف ثم تخفض الجرعة بعد ذلك وعلى مدى أسبوع .

(٣) مستحضرات الـ Equine oestrogens : وهي ذات فعالية كبيرة أيضا في تنظيم مظاهر الحيض . ولعل أكثرها إنتشارا هو البريمارين (Premarin) .

الإستعمالات العلاجية للإستروجينات الصناعية :

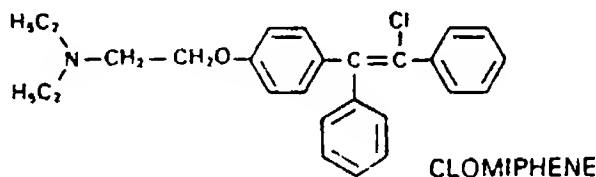
يعتبر الإستلبيوستيرول (Stelboesterol) أكثر الإستروجينات الصناعية إستعمالا بدلا من الإستروجين الطبيعي لرخص ثمنه وإرتفاع فعاليته البيولوجية عند إعطائه عن طريق الفم . وعموما تستعمل المركبات الإستروجينية الصناعية في الحالات الآتية :

- (١) تأخير البلوغ الجنسي وتشجيع نمو الرحم والغدد اللبنية .
- (٢) لعلاج أكلان الفرج (Itching) وخاصة ذلك الناتج عن تقرنه (Kraurosis) وذلك لما للإستروجين من تأثير علي زيادة سمك وعدد الخلايا المبطنه لكل من الفرج والمهبل .
- (٣) في حالات ضمور المهبل (Senile Vaginitis) .
- (٤) يستعمل مخلوط من البنسلين والإستروجين لعلاج السيلان الفرجي المهبلي (Genorrhoea - vulvuo - vaginitis) .
- (٥) يستعمل الإستلبيوستيرول وليس الإستروجين الطبيعي لإحداث الإجهاض صناعيا . لما له من خاصية تعطيل عملية غرس الجنين في جدار الرحم .
- (٦) لعلاج بعض حالات سرطان البروستاتا. ويتلخص فعل الإستروجين في هذه الحالة في تثبيط إفراز الهرمونات المنشطة للجنس فينخفض تبعا لذلك معدل إفراز التستوستيرون والذي يعتبر زيادة إفرازه من أهم عوامل ظهور هذا المرض .

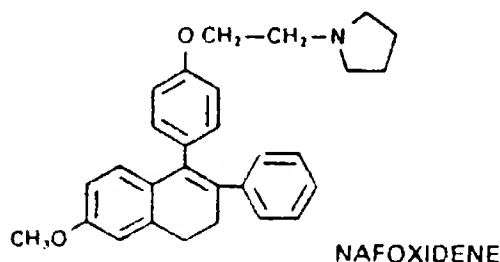
المركبات المضادة للإستروجين الرئيسية Principal Antiestrogen Compounds :

تشمل المركبات المضادة للإستروجين المتاحة علي الساحة الثلاثة مركبات التالية :

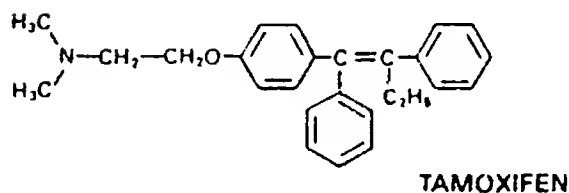
(١) الكلوميفين Clomiphene وتركيبه البنائي :



(٢) المافوكسيدين Mafoxidene وتركيبه البنائي :



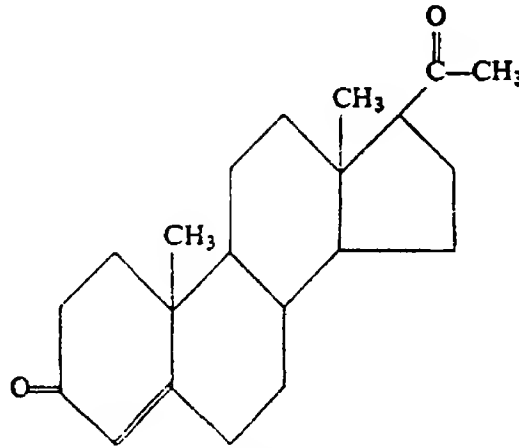
(٣) التاموكسيفين Tamoxifen وتركيبه البنائي :



وكل هذه المركبات عبارة عن مشتقات من الإثيلين ثلاثي الفينيل Triphenylethylene . ولا يعرف حتي الآن الأساس البيوكيميائي لتأثيرات تلك المركبات حيث لا يمكنها الارتباط بمستقبلات الإستروجين .

ثانيا : البروجستينات Progesterons :

البروجستينات عبارة عن إسترويدات مكونة من ٢١ ذرة كربون تحتوي علي مجموعتين كيتونية علي ذرتي الكربون أرقام (٣) ، (٢٠) . والبروجستيرون هو البروجستين الأساسي الذي ينتجه الجسم الأصفر . وفيما يلي تركيبه البنائي :



Progesterone

كما يفرز كميات قليلة من البروجستينات الآتية :

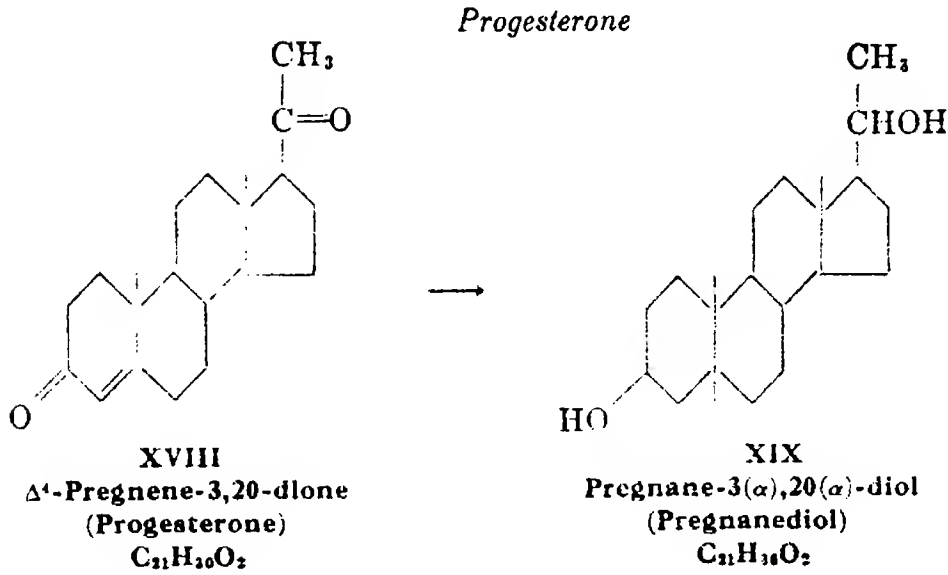
٢٠ (بيتا) هيدروكسي بروجستيرون $20 - \beta$ hydroxyprogesterone

١٠ (ألفا) هيدروكسي بروجستيرون $10 - \alpha$ hydroxyprogesterone

١٧ (ألفا) هيدروكسي بروجستيرون $17 - \alpha$ hydroxyprogesterone

وتتكون البروجستينات وتفرز بواسطة الجسم الأصفر والمشيمة . ويعتبر البروجستيرون مركبا وسطيا عند تكوين الكورتيزول والتستوستيرون والإستراديول من الكولستيرول . ويزداد إفراز البروجستيرون عند أو بعد التبويض عندما يبدأ تكوين خلايا الجسم الأصفر . ويستمر إفرازه حتي بعد يومين من إنتهاء دورة الشبق أو الحيض . ويبلغ معدل إفرازه في طور تكوين حويصلة حراف ٥ ملليجم يوميا يزداد إلي حوالي ٣٠ ملليجم يوميا عند منتصف تكوين الجسم الأصفر

وينتقل البروجستيرون في الدم متحدا مع البروتين ويتحول في الكبد إلى برجنانديول
Pregnandiol ويفرز في البول علي صورة برجنانديول متحد مع حمض الجلوكورونيك
Pregnandiol glucuronic كما يتضح مما يأتي :



ويرتبط البروجستيرون إلى حد كبير بتأثير الإستروجين . فمثلا لا يمكن أن يكون
للبروجستيرون أي تأثير علي بطانة الرحم إلا بعد حدوث التغيرات المختلفة التي يحدثها
الإستروجين . كما أن تأثيرات البروجستيرون علي الخويصلات الشدية للغدد البنية تتم فقط
بعد تطور الأنابيب البنية التي تتم تحت تأثير الإستروجين .

ويتعارض تأثير البروجستيرون مع تأثير الإستروجين في بعض النواحي . فيقلل
البروجستيرون - في بعض أجناس الحيوان - من حساسية بطانة الرحم لهرمون الأوكسيتوزين .
كما يمنع البروجستيرون التبويض عن طريق تقليل نشاط مراكز الهيبوثالاماس التي تنظم إفراز
الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية . وهذا ما يعلل عدم حدوث أي تبويض بالمرّة أثناء الحمل .
ويزيد البروجستيرون من درجة حرارة الجسم أثناء فترة تكوين الجسم الأصفر من دورة الحيض

أو الشبق . ويعتقد أن زيادة حرارة الجسم تكون نتيجة لتكوين مشتقات البروجسترون التمثيلية مثل البرجنانديول (Pregnandiol) .

ويستعمل البروجسترون في بعض الأحيان لعلاج حالات تكرار الإجهاض . ويتلخص فعله في هذا المجال في أنه يساعد علي تكوين المشيمة .

وعموما يمكن القول بأن تأثيرات البروجسترون البيولوجية تنحصر بشكل كبير وواضح علي قناة المبيض في الإناث وأنسجة الثدي . ويمكن تلخيص تلك التأثيرات فيما يلي :

- (١) الإنتاج الحراري في النساء .
 - (٢) تنظيم حركة البويضة في قناة المبيض .
 - (٣) إعداد الرحم لإستقبال البلاستوسيست (Blastocyst) .
 - (٤) إبطاء النشاط الكهربائي في المخ .
 - (٥) تنظيم الانقباضات الرحمية أثناء الولادة .
 - (٦) تكوين النظام الإفرازي للثدي أثناء الحمل .
- وتوجد مستقبلات البروجسترون علي خلايا الرحم والمشيمة والنخامية الغدية .

الهرمونات الببتيدية :

يرتبط العديد من الهرمونات الببتيدية بالتناسل في الإناث . وتكون تلك الهرمونات أكثر ارتباطا بالحمل وإدرار اللبن مثل الهرمون الآدمي المنبه للغدد الجنسية المشيمي أو الكريوني (hCG) human Chorionic Gonadotropin والبرولاكتين واللاكتوجين المفرز من مشيمة الإنسان وهرمون الأكسيتوزين وهرمون الريلاكسين . وسوف نناقش الدور البيولوجي لهذه الهرمونات عند الكلام عن الحمل وإدرار اللبن .

أولا : الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية Gonadotropins (FSH) and (LH) :

ولقد سبق مناقشة تركيب هذه الهرمونات عند الكلام عن الغدة النخامية . ويفرز كل من هرموني الـ (FSH) والـ (LH) من النخامية الغدية (Adenohypophysis) حيث ينظم إفرازها كل من هرمون الهيبوثالاماس المسمى Gonadotropin releasing hormone (GnRH) ومستوي الهرمونات الإسترويدية في الدم بالإضافة إلى عوامل أخرى غير معروفة حتي الآن. إن التأثيرات البيوكيميائية الأساسية للـ (FSH) والـ (LH) هي علي التوالي إنتاج الإستروجين (بواسطة خلايا الغلاف المبيضي) والبروجسترون (بواسطة خلايا الجسم الأصفر) . وتختلف ميكانيكية تأثيراتهما عن تأثيرات الهرمون البتيدي الـ (ACTH) المنبه للتكوين الإسترويدي لقشرة فوق الكلية .

وتوجد مستقبلات كل من الـ (FSH) والـ (LH) علي سطح الخلايا التي تؤثر عليها ويقوم كل من هذه الخلايا بتنبية إنتاج الـ (cAMP) داخل الخلية بواسطة إنزيم الـ (Adenyl cyclase). وتحتوي خلايا المبيض أيضا علي مستقبلات البروستاجلاندينات وكلاهما يمكنه خفض بعض تأثيرات الـ (LH) والـ (cAMP) . وينشط الـ (cAMP) إنزيم الـ (Protein kinase) الذي ينشط إنشقاق السلسلة الجانبية للكولستيرول فيزيد إنتاج الإسترايول والبروجسترون. ويوجد ارتباط قوي بين كمية المستقبلات المشغولة بالـ (LH) ودرجة تنبيه الـ (cAMP) وتنشيط تنبيه إنزيم الـ (Protein kinase) وبين كمية الناتج من البروجسترون .

غير أنه يلزم العديد من البحوث علي المستوي البيوكيميائي لوصف السلسلة المعقدة من الخطوات المرتبطة بتطور ونضج الحويصلة المبيضية وتحول الخلايا المحببة إلى خلايا صفراء ثم تكوين الجسم الأصفر . ولقد افترض Channing ومساعدوه تأثير الطبيعة الدورية للدورة الجنسية (دورة الشبق أو الحيض) بالتغيرات الزمنية الحادثة في مستقبلات الـ (FSH) والـ (LH) الموجودة علي سطح خلايا الحويصلة المبيضية . وتؤدي هذه التغيرات بالتالي إلى تغيرات

دورية في التخليقات الحيوية للهرمونات الإستيررويدية وإلى تغيرات في النشاط الميتوزي للخلايا المحبة في الحويصلات المبيضية وخلايا الغلاف المنتجة لتلك الإستيرويدات .

وتعتمد الخلايا المحبة في تطورها على هرمون الـ (FSH) خلال المدة الأولى من الدورة حيث تحتوي تلك الخلايا في هذا الوقت على أعداد كبيرة من مستقبلات الـ (FSH) وأعداد قليلة من مستقبلات الـ (LH) . لذا تنقسم هذه الخلايا سريعا في هذه الفترة وتنمو وتكتسب المقدرة الإنزيمية على تحويل الأندروجينات إلى إستراديول عن طريق التحول الأروماتي (Aromatize) . ويتكون الإستراديول نتيجة تعاون خلايا الغلاف الخيطية والتي تحول الأندروجين إلى أندروجينات والخلايا المحبة والتي تحول الأندروجينات إلى إستراديول . كما تتفاعل الخلايا المحبة المنتجة للإستراديول مع الـ (FSH) لإسراع معدل تضاعف الخلايا المحبة . وتزداد القدرة على الإستجابة لهرمون الـ (FSH) عند منتصف الدورة الجنسية رغم قلة مستواه في بلازما الدم وذلك نتيجة زيادة عدد مستقبلاته الموجودة على سطح الخلايا المحبة ولزيادة تركيز الإستراديول الناتج . ويستتبع ذلك زيادة في تركيز مستقبلات الـ (LH) على سطح الغلاف والخلايا المحبة إستعدادا للتبويض وبدء مرحلة الجسم الأصفر (Luteal phase) من الدورة الجنسية . ولقد تمكن Channing ومساعدوه من إثبات وجود بيتيدات منخفضة الوزن الجزيئي (١٠٠٠ : ٢٠٠٠) ناتجة من السائل الحويصلي للحويصلة المبيضية لها القدرة على تثبيط نضج البويضة (Oocyte) . كما يوجد أيضا أدلة على وجود هرمون الـ inhibin الذي يفرز من الخلايا المحبة والذي يقوم بتثبيط إفراز هرمون الـ (FSH) من النخامية الغدية . وتصل قدرة الخلايا المحبة على تحويل الأندروجينات إلى إستروجين إلى ذروتها قرب وقت التبويض مما يؤدي إلى إرتفاع هائل في تركيز الإستروجين في الدم الأمر الذي يؤدي إلى تأثير إغذائي عكسي موجب على محور الهيپوثالاماس - النخامية الغدية . مما يؤدي إلى إنطلاق الـ (LH) . ويعمل الـ (LH) على :

(١) بدء تكوين البروجسترون بواسطة كل من خلايا الغلاف والخلايا الحويصلية المحببة .

(٢) تثبيط الانقسام الميتوزي للخلايا المحببة .

(٣) تنبيه إنتاج البروستاجلاندين من النوع (PGF_{2α}) والإنزيمات المحللة من الخلايا المحببة .

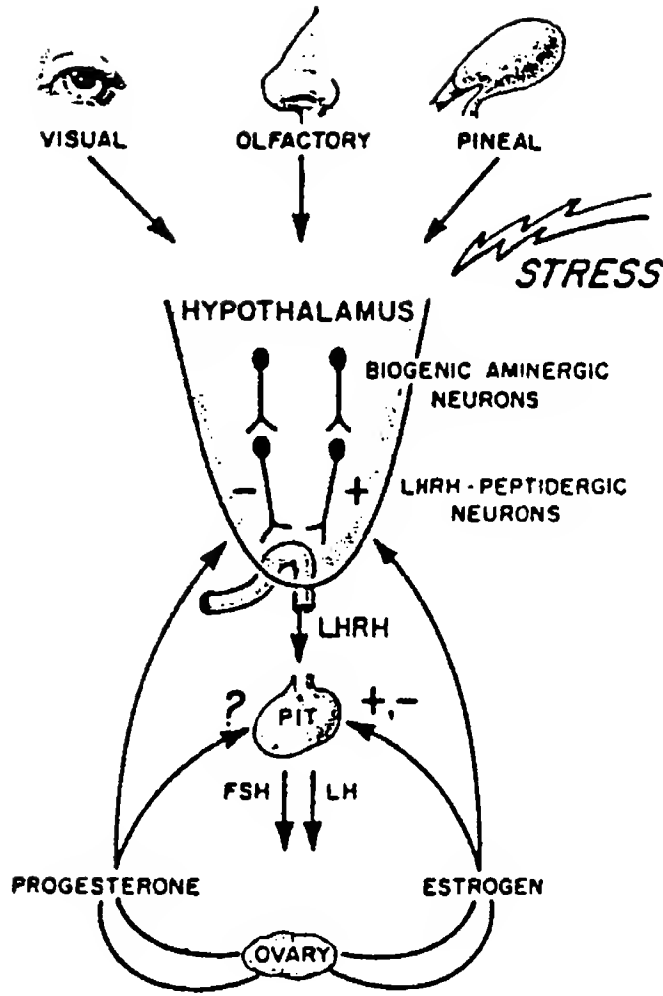
ويؤدي ذلك إلى انفجار الحويصلة المبيضية وحدث التبويض . وبعد التبويض وتحت التأثير المستمر لـ (LH) تتحول الخلايا المحببة وخلايا الغلاف إلى خلايا الجسم الأصفر التي تصبح مصدر تخليق وإفراز كميات كبيرة من البروجسترون وكميات متوسطة من الإستراديول

ثانيا : هرمون الهيبوثالاماس المسبب لإفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية (GnRH) :

يتحكم هرمون الجهاز العصبي المركزي والهيبوثالاماس (GnRH) المنظم لإفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية في إفراز هرمونات النخامية الغدية المنبهة للغدد الجنسية . وهو هرمون بيتيدي مكون من (١٠) أحماض أمينية يحتوي على (Pyroglutamyl) عند نهايته الأمينية (N - terminal) وعلى (glycin amid) عند النهاية الكربوكسيلية (C - terminal) . ويسبب هذا الهرمون زيادة في إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) بواسطة خلايا خاصة في النخامية الغدية . وينظم إفراز هرمون الـ (GnRH) نوع من التفاعل بين الإشارات الكهربائية من الجهاز العصبي المركزي ومستوى تركيز الإستروجين والبروجسترون في الدم . ولقد أمكن تخليق العديد من مشابهاة الـ (GnRH) كيميائيا لعلاج بعض المشاكل الإكلينيكية (العلاجية) الخاصة بالعقم في الإناث ومنع الحمل (Contraception) في كل من الذكور والإناث .

وتحدد إفرازات الـ (GnRH) من الهيبوثالاماس بتكامل المؤثرات البصرية والشمية وتأثيرات الغدة الصنوبرية . بالإضافة إلى بعض العوامل الهرمونية حيث تعمل الهيبوثالاماس على تحديد ما إذا كان من الضروري - نتيجة لهذه المؤثرات - إفراز الـ (GnRH) من عدمه .

ويبين الشكل التالي نمودجا لشرح العوامل المنظمة والتي تتحكم في إفراز الـ (FSH) والـ (LH) من النخامية الغدية في الإناث :



ويعتبر إفراز هذه الهرمونات (FSH and LH) من العمليات شديدة التنظيم والتي

تحدد بواسطة التأثيرات التالية :

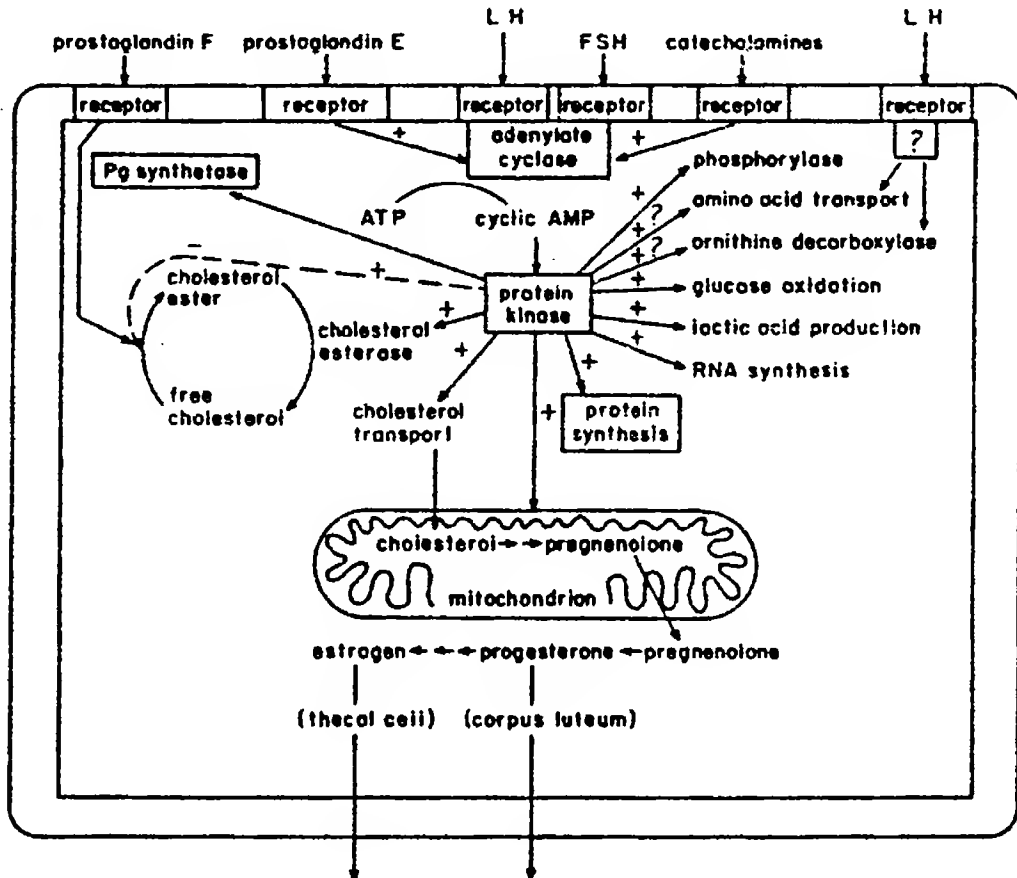
(١) الفعل الإغذائي العكسي السالب Negative feedback

(٢) الفعل الإغذائي العكسي الموجب Positive feedback

(٣) المكونات العصبية Neural components

ويجب أن يقدم أي شرح لهذا النظام شرحا للتكامل بين النبضات العصبية للجهاز العصبي المركزي مع الأفعال الإغذائية العكسية لكل من البروجسترون والإستروجين في تأثيرها علي الهيوثالاماس . وتؤدي نتائج الملاحظات عن دورة الكاتيكولامينات الهيوثالامية نتيجة للإستجابة للتغيرات في مستويات هرمونات الغدد الجنسية إلى إقتراح بوجود دور للتمثيل الغذائي للكاتيكولامينات في إفراز الـ (GnRH) . وعندئذ تبرز مشكلة أخرى وهي وضع تصور لميكانيكية خاصة لشرح إختلاف الكميات المفرزة من أي من الـ (FSH) والـ (LH) من النخامية الغدية في المراحل المختلفة من الدورة الجنسية بواسطة الـ (GnRH) . والذي قد يكون وصول الـ (LH) إلى أقصى إفراز له نتيجة لزيادة إفراز حبيبات إفرازية سابقة التكوين تحتوي علي الهرمونات البيبتيدية المخزنة .

والشكل التالي يعطي تصورا لشرح التأثيرات الإستيرويدية (Steroidogenic actions) لكل من الـ (FSH) والـ (LH) علي المبيض :



ثالثا : هرمون الـ Inhibin :

لقد تجمعت من الدلائل ما يؤكد أن تنظيم إفراز هرمون الـ (FSH) لا يكون عن طريق الإستيرويدات الجنسية بحسب بل يكون أيضا عن طريق هرمون بروتيني إصطلح علي تسميته هرمون الـ (Inhibin) . وهو عبارة عن بروتين يفرز من الخويصلة المبيضية في الإناث ومن خلايا سيرتولي في الخصية في الذكور . ويتميز بأن له فعل إغذائي عكسي علي الهيبوثالاماس أو النخامية لتقليل إفراز هرمون الـ (FSH) . ولقد توصل Guillemin and Niall ومساعدتهم إلي أن هرمون الـ (Inhibin) يتكون من وحدتين بنائيتين غير متساوية حيث تتكون الوحدة البنائية الأولى (ألفا) من ١٣٤ حمضا أمينيا ووزنها الجزيئي ١٨٠٠٠ أما الوحدة البنائية الثانية (بيتا) فتتكون من ١١٦ حمضا أمينيا ووزنها الجزيئي ١٤٠٠٠ .

ويوجد تشابه تركيبي كبير بين تنابع الأحماض الأمينية في هرمون الـ (Inhibin) وعامل ($TGF - \beta$) human transforming growth factor في الإنسان . حيث يتطابق الإثنان في حجم الببتيد في كل منهما بالإضافة إلي تشابههما في توزيع محتواهم من التسعة أحماض السيتينية Cysteine . كما يتشابه ٣٣ حمضا أمينيا الوحدة البنائية (β) لهرمون الـ (Inhibin) مع مثيلتها في الـ ($TGF - \beta$) . ولم يعرف حتي الآن سبب وجود هذا التشابه مع عدم وجود أي إرتباط بين نشاطيهما البيولوجي . إلا أنه يعتقد أن لك (Inhibin) وظيفة تنظيمية لنمو الأنسجة داخل الغدد الجنسية إلي جانب تنظيمه لإفراز الـ (FSH) .

البلوغ والتطور الجنسي

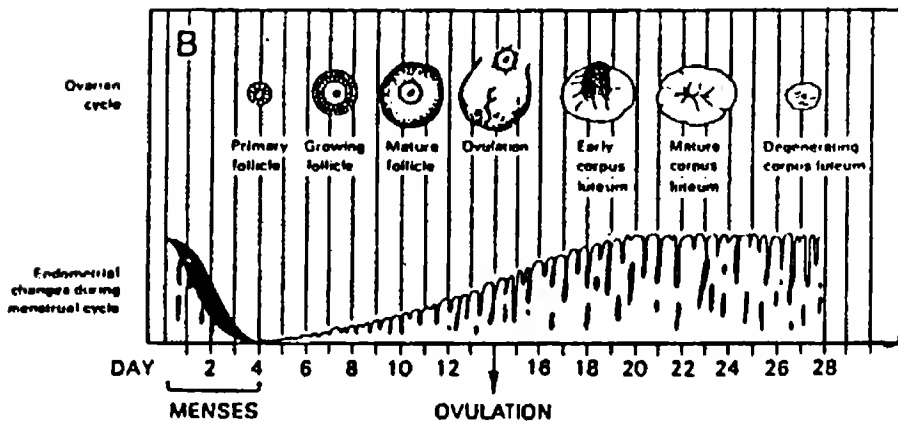
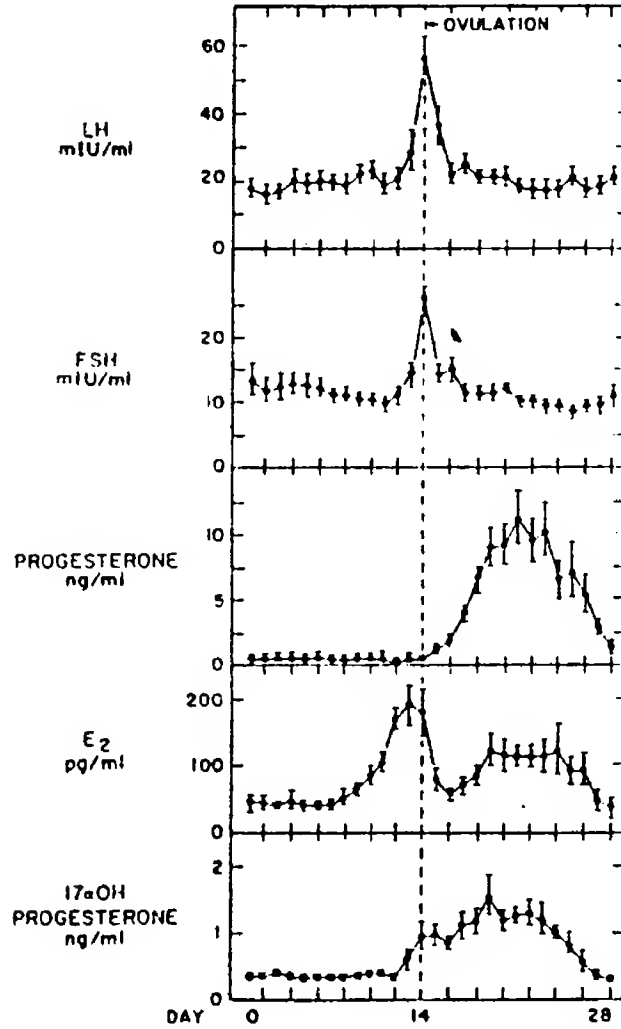
Puberty and sexual development

يبدأ البلوغ بزيادة صادرة النخامية من الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية Gonadotropins وهي هرمونات الـ (FSH) والـ (LH). غير أنه من غير المعروف علي وجه التحديد أي العوامل تسبب بدء هذه التغيرات الهرمونية. وقد يكون لمستويات الإستروجين التي تنتج من المبايض قبل بلوغ الأنثي تأثير كافٍ علي مستوى الجهاز العصبي المركزي والهيپوثالاماس لإبطال إفراز هرمون الـ (GnRH) من الهيپوثالاماس. إلا أنه نتيجة لحدوث تغيير في حساسية الجهاز العصبي المركزي والهيپوثالاماس نتيجة لسيادة مستويات الإستروجين يبدأ الـ (GnRH) في الإفراز مما يستتبع زيادة إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) ويحدث عند بلوغ كل من الذكر والأنثي زيادة في كمية المتدفق من الـ (FSH) والـ (LH) أثناء النوم. ولا يعرف سبب لهذه الظاهرة. ويرتبط بهذه التغيرات الهرمونية حدوث زيادة تدريجية في درجة حساسية المبايض لكل من الـ (FSH) والـ (LH) مما يؤدي إلي زيادة تدريجية في تكوين كل من الإستروجينات والأندروجينات. وتؤدي هذه الزيادة في الإستيرويدات الجنسية إلي نمو الرحم والمهبل والغدد المساعدة والأعضاء الجنسية والخوض والشدي وشعر الإبطن والعانة. وتصل هذه التغيرات إلي ذروتها بعد بدء الطمث أو دورة الشبق واستمرار حدوثه في دورات شهرية متتابة وما يصحبه من تبويض في كل دورة وتكرارة مع عدم حدوث إخصاب.

الدورة التناسلية في الأنثى

The Female Reproductive Cycle

نبين فيما يلي تفاصيل التغيرات الهرمونية والرحمية التي تحدث أثناء دورة الحيض في الإنسان :



من ذلك نستطيع أن نقسم الدورة الجنسية إلى مرحلتين رئيسيتين هما :

(١) مرحلة ما قبل التبويض (Preovulatory phase) وفيها تنمو وتنضج الحويصلة المبيضية

كما تنضج بطانة الرحم الداخلية (Endometrium) .

(٢) مرحلة ما بعد التبويض (Postovulatory phase) وفيها ينمو ويتطور وينضج الجسم

الأصفر . ثم إضمحلاله في حالة عدم حدوث الحمل . ثم حدوث إدماء (Shedding) في

بطانة الرحم .

وتقع تغيرات كلا المرحلتين تحت التأثير التنظيمي للجهاز العصبي المركزي

والهيوثالاماس لإفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH)

وتختلف طول فترة الدورة الجنسية باختلاف أجناس الثدييات فهي في الإنسان ٢٨

يوما في المتوسط غير أن طولها يتراوح ما بين ٢٥ : ٣٥ يوما تبعا للاختلاف الذي قد يحدث

في مرحلة ما قبل التبويض حيث لا يختلف طول مرحلة ما بعد التبويض أو مرحلة الجسم

الأصفر كثيرا حيث يبلغ طولها 13 ± 1 يوم

ويمكن تلخيص التغيرات المبيضية والرحمية والهرمونية الحادثة أثناء الدورة الجنسية في

الإنسان وعلاقتها بالتغيرات المورفولوجية التي تحدث في المبايض وبطانة الرحم في الجدول التالي

Summary of Ovarian and Uterine Morphological Changes with Hormonal Activities in the Human Menstrual Cycle

Menstrual cycle		Uterine endometrium	Ovaries	Estrogen	Production of progesterone	FSH	LH
Days	Phase						
1-4	Menstrual	Shedding of outer layers	Initiation of follicular development	Low	Very low	Increasing	Low
5-12	Follicular	Reorganization and proliferation	Maturation of follicle	Increasing	Very low	High	Low
13-15	Ovulation	Further growth	Ovulation	High	Low	Low	High
16-25	Luteal	Highly vascularized and active secretion	Functional corpus luteum	First declining, then a secondary rise	Increasing	Low	High
26-28	Premenstrual	Initiation of degeneration	Regression of corpus luteum	Decreasing	Decreasing	Increasing	Decreasing

تنظيم إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) أثناء مراحل الدورة الجنسية :

لا يزال فهمنا للعوامل المنظمة لإفراز هرمون الـ (GnRH) من الهيبوثالاماس وبالتالي للعوامل المحدثة للتغيرات الملاحظة في معدلات إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) خلال المراحل المختلفة من دورة الحيض في الإنسان والشبق في الحيوانات الثديية غير واضحة حتي الآن . فيلاحظ حدوث تغيرات واضحة في النسبة بين معدل إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) . فيفوق مستويات الـ (FSH) مستويات الـ (LH) خلال الأيام العشرة الأولى من دورة الحيض - في الإنسان مثلاً - ويستمر هذا التفوق حتي يصل الـ (FSH) إلي أعلي مستوي له عند التبويض . وينخفض معدل الزيادة في مستوي الـ (FSH) عن معدل الزيادة في مستوي الـ (LH) بعد حدوث التبويض . ثم تنخفض مستويات الـ (FSH) طوال مرحلة الجسم الأصفر (أي ما بعد التبويض) بينما يرتفع مستويات الـ (LH) نسبياً عند اليوم ١٤ : ١٨ . ينخفض بعدها - وفي حالة عدم حدوث إخصاب أو غرس للجنين - ليصل إلي أقل مستوي له عند اليوم الـ ٢٨ من الدورة .

ويقع تنظيم إفرازات كل من الـ (FSH) والـ (LH) تحت التأثير التنظيمي لعامل إفراز واحد من الهيبوثالاماس هو الـ (GnRH) مما يصعب إمكانية وضع تصور أو أي ميكانيكية كيميائية خاصة لتفسير التغيرات الحادثة في مستويات إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) طوال مراحل الدورة الجنسية . غير أنه يفترض أن تتحدد درجة إستجابة خلايا الـ (Pituitary) في النخامية الغدية - والتي تقوم بإفراز الـ (FSH) والـ (LH) - لفعل هرمون الـ (GnRH) من الهيبوثالاماس بدرجات تركيز كل من الإستراديول والبروجستيرون . هذا ويوجد دليل علي وجود مستقبلات لكل من الإستروجين والبروجستيرون علي النخامية الغدية والهيبوثالاماس بالإضافة إلي مراكز المخ العليا. فإذا أمكن شغل كل هذه المستقبلات بواسطة الإستروجين والبروجستيرون تغير خليط الإشارات العصبية الهيبوثالامية بالإضافة إلي تغير

المستقبلات الموجودة علي خلايا الـ (Pituicyte) للـ (GnRH) فقد يستتبع ذلك تأثير علي تعديل النسبة التي يتم بها إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH)

ولقد افترض (Odell) وجود نوعين من المستقبلات للإستروجين والبروجسترون علي الهيوثالاماس . سمي النوع الأول منها بالمستقبلات الدورية Cyclic receptors وسمي الأخرى بالمستقبلات المقوية Tonic receptors . وعليه يفرض أن يفرز الإستروجين من الحويصلة المبيضية بطريقة منظمة بواسطة البروجسترون الذي يفرز أيضا من الحويصلة المبيضية فإن الإستروجين يعمل من خلال المستقبلات الدورية - الموجودة في الهيوثالاماس - لتنبيه تدفق الـ LH - FSH . ويفترض في ذلك أن يكون للإستروجين تأثير إغثنائي عكسي موجب Positive feedback effect عند هذه النقطة من الدورة . وبعد تنشيط المنطقة المحتوية علي المستقبلات الدورية والتي تستمر لمدة ٢ : ٤ ساعات فقط فإن مزيج الإستروجين والبروجسترون الذي يفرز بواسطة الجسم الأصفر الحديث التكوين يؤثر علي المنطقة المحتوية علي المستقبلات المقوية في الهيوثالاماس خفض مستويات الـ LH والـ FSH إلي مستويات منخفضة . وقد يحدث نتيجة لذلك تغير في الإشارات الكهربائية للجهاز العصبي المركزي والهيوثالاماس المنظمة لإفراز الـ (GnRH) .

ولقد أمكن الحصول علي ما يؤكد علي أهمية الدور الذي يلعبه الجهاز العصبي المركزي والهيوثالاماس في تنظيم نسبة إفراز كل من الـ LH والـ FSH من خلايا الـ (Pituicyte) وذلك عند دراسة الحيوانات في فترة الخمود الجنسي (Anestrus) أو الحيوانات التي لا يتم فيها التبويض إلا بعد الجماع مثل الأرانب . فتتولد في هذه الحيوانات إشارات كهربية من الجهاز العصبي المركزي نتيجة التنبيه الميكانيكي للمهبل أثناء الجماع والتي تسبب إفراز خلايا النخامية الغدية لهرمونات الـ LH والـ FSH . ويمكن مضاعفة هذه الإستجابات بإستعمال نوع خاص من التنبيه الكهربائي لمناطق معينة في المنطقة من الهيوثالاماس المعروفة بإسم

(Preoptic - superchiasmatic area) كما يمكن تثبيطها بإستعمال بعض العقاقير المؤثرة علي الجهاز العصبي المركزي مثل الأتروبين (atropin) والبتوباربيتال (Pentobarbital) وهناك احتمال ثالث وهو وجود منبسط إغندائي عكسي معين Feedback inhibitor لهرمون الـ (FSH) - والذي لم يمكن حتي الآن فصله أو معرفة صفاته الكيميائية - يعمل علي مستوى الغدة النخامية فيسمح بزيادة إختيارية لإفراز الـ (LH) اللازم لإحداث التبويض .

المجريات الهرمونية في المبيض والجسم الأصفر أثناء مراحل الدورة الجنسية :

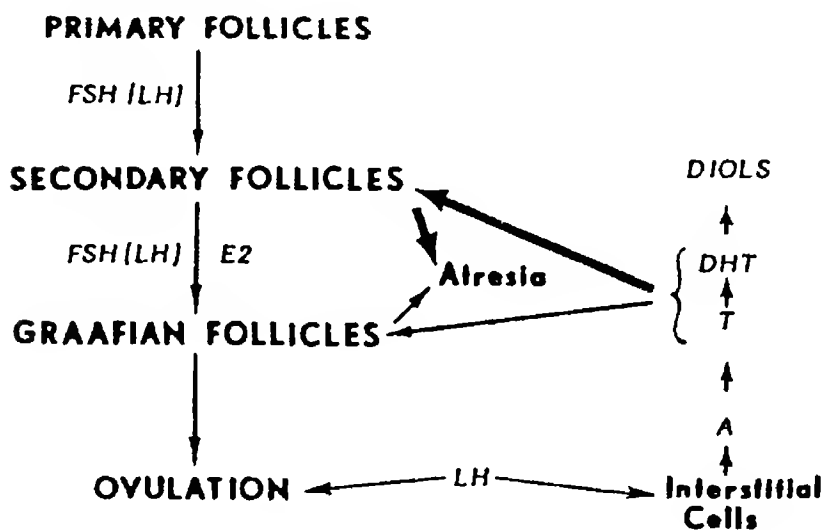
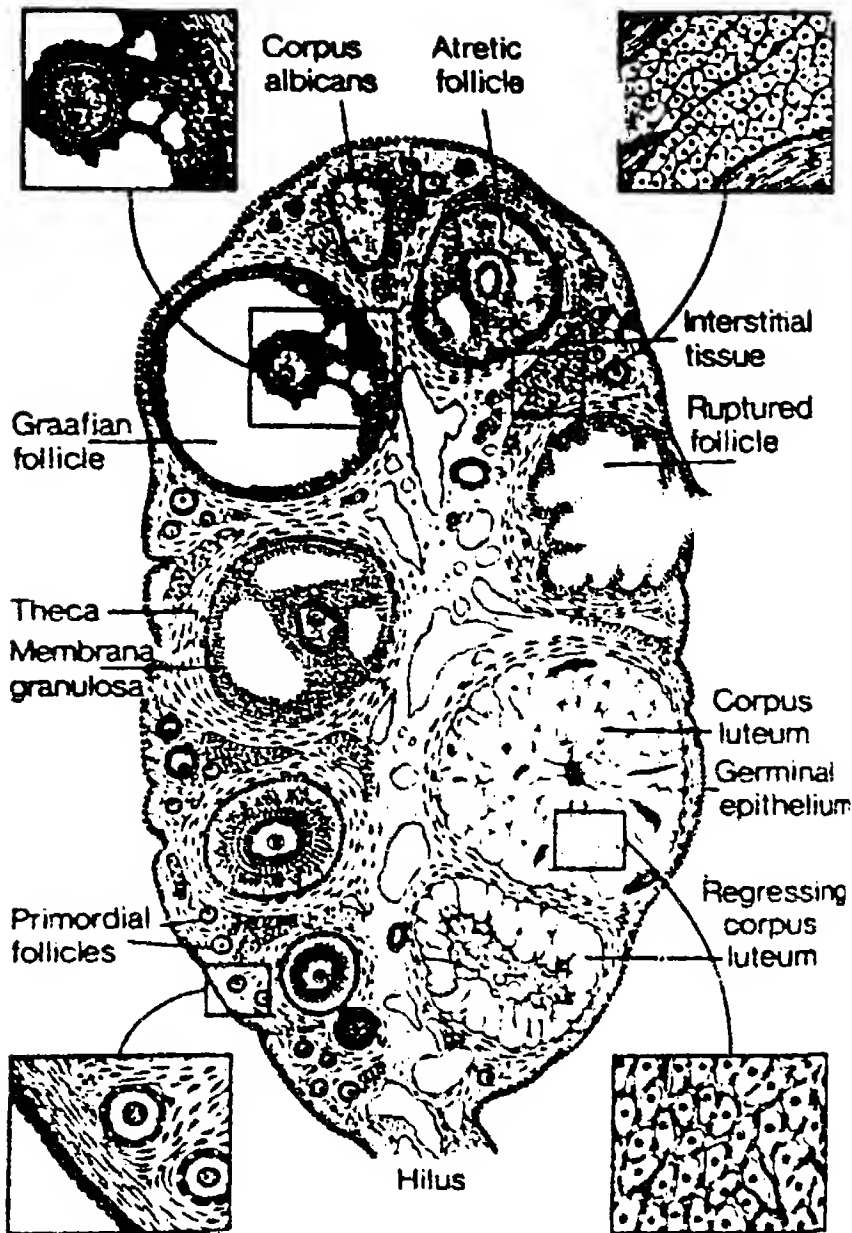
Hormonal events in the ovary and corpus luteum :

يتم تنظيم التغيرات الهرمونية الشائعة أثناء دورة الشبق أو الحيض - وعلي الأخص تلك التغيرات الحادثة في بطانة الرحم الداخلية - بواسطة الهرمونات الإستيرويدية التي يفرزها المبيض والجسم الأصفر . وترتبط بالتغيرات الدورية الحادثة في الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية تغيرات في مستوى الدم من الإستروجين والبروجسترون . ويظل مستوى الإستراديول منخفضا أثناء الوقت المبكر من مرحلة ما قبل التبويض وحتى اليوم ٧ : ٨ (في الإنسان) من بداية تدفق هرمون الـ (LH) . بعدها يزداد معدل إفراز الإستراديول ليصل إلي أعلي مستوى له عند اليوم الأول قبل بداية تدفق الـ (LH) . ثم يبدأ الإستراديول في الإنخفاض ليصل إلي أقل مستوى له عند اليوم ١٤ : ١٦ يرتفع بعدها ليصل إلي أعلي مستوى له عند اليوم ٢٢ : ٢٣ . ويكون مستوى البروجسترون منخفضا جدا في فترة ما قبل التبويض وبالتالي ينخفض تركيزه في الدم حيث تقوم غدة فوق الكلية بإفراز الجزء الأكبر منه في الدم . يزداد مستوى البروجسترون بشكل كبير بعد إفراز هرمون الـ (LH) وحدوث التبويض ليصل إلي أعلي مستوى له خلال الأيام من ١٨ : ٢٤ من الدورة ويتوافق هذا مع ذروة النشاط التمثيلي لهذا الإسترويد في الجسم الأصفر . . وينخفض مستوى كل من الإستراديول والبروجسترون بعد اليوم الـ ٢٤ وحتى بداية الدورة التالية . فإذا حدث إخصاب وانغرس الجنين داخل بطانة

الرحم فإن ذلك يؤدي إلى استمرار بقاء الجسم الأصفر وتنبيه استمرار إنتاجه للبروجسترون حتى تبدأ المشيمة في إفرازه أثناء النصف الثاني من الحمل . وهو ما سيأتي الكلام عنه تفصيلا عند مناقشة هرمونات الحمل والولادة وإدارة اللبن .

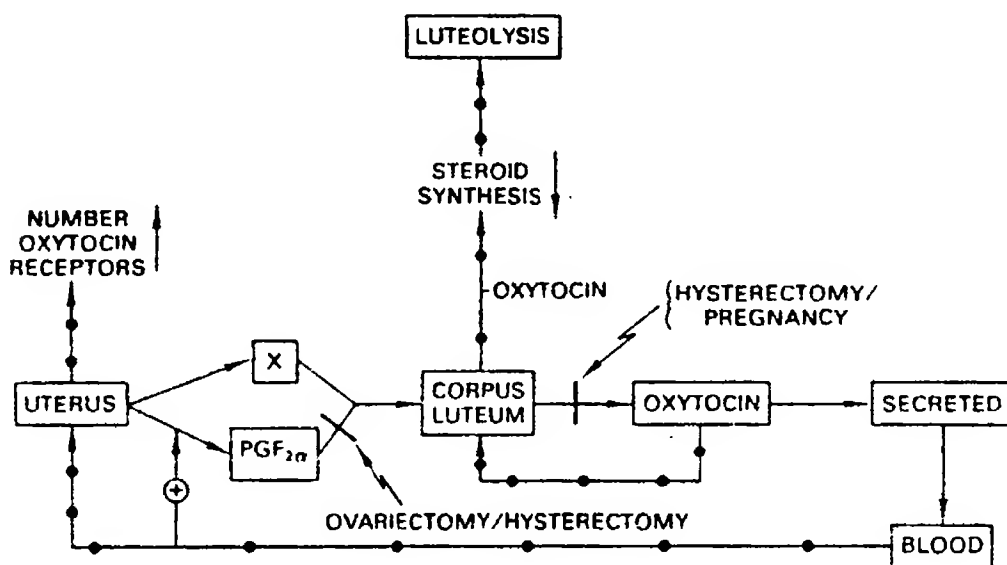
وقد تكون الكمية المفرزة من الـ (FSH) والنسبة FSH / LH من أهم العوامل المحددة لنمو وتطور الحويصلات المبيضية كما تمثل الكمية المفرزة من الإستروجين وكذا الكمية المحتملة من الأندروجين من العوامل الهامة المؤثرة في هذا الصدد . وتدفع الإستروجينات النمو المبيضي وكذا تقليل إضمحلال الحويصلات المبيضية في إناث الفئران المستأصل غددها النخامية . كما يؤدي الحقن بالإستروجين إلى تضاعف الخلايا المحيية (Granulosa cells) للحويصلات المبيضية وزيادة الإستجابة المبيضية لهرمون الـ (FSH) . وعلي العكس تؤدي الأندروجينات إلى زيادة معدل إضمحلال الحويصلات المبيضية في تلك الفئران . وعلي هذا الأساس إذا افترض أن يحدث الـ (LH) إنتاج الأندروجينات (أو الـ Androstenedione) في بعض الحويصلات المبيضية أو إذا حدث وكان هناك فرق - في بعض الحويصلات المبيضية الثانوية - بين نسبة الإسترايديول : الأندروجين المرتبط بمستقبلات الـ (FSH) فإن ذلك يؤدي إلى تنبيه حويصلة مبيضية واحدة تختار لتبدأ في النمو والتطور إلى حويصلة جراف . وتصبح حويصلة جراف عندئذ معرضة لتأثير الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية (Gonadotrophins) وبالتالي يحدث لها تبويض .

ولم تصبح الميكانيكيات التي تحكم بدء نمو الحويصلة المبيضية وكذا الطريقة التي يتم بها إختيار الحويصلة الابتدائية التي ستدخل أدوار النمو والتطور ثم التبويض واضحة الفهم حتى الآن . وتشمل هذه الميكانيكيات تتابع نمو ونضج الحويصلات المبيضية والتي يمكن تصويرها في الرسم التخطيطي التالي الذي يعطي تصورا خاصا لمراحل نمو وتطور الحويصلة المبيضية والجسم الأصفر علي المبيض :



تكرر الخلية البيضية (Oocyte) في الحويصلة النامية بشكل مكثف وتصبح محاطة بخلايا محبة (Granulosa cells) التي تنقسم لتتكاثر عددياً . تستطيل الخلايا الملائمة للحويصلة وترتب في دوائر متحدة المركز (Concentric circles) مكونة غلاف (Theca) . تنشط خلايا هذا الغلاف في تمثيل الإستيرويدات حيث تكون الإسترايول والأندروستينديون (Androstenendione) . وبتقدم تطور الحويصلة المبيضية (في الأيام ما بين ٦ : ١٠ من الدورة) تفرز الخلايا المحبة كميات متزايدة من الإسترايول نتيجة لتنبيه هرمون الـ (FSH) . وتزيد مستويات الإسترايول ببطء (ما بين اليوم ٣ : ٧ من الدورة) بمعدلات متزايدة لتصل إلى ذروتها قبل بدء إنطلاق إفراز الـ (LH) مباشرة (فيما بين اليوم ١١ : ١٣ من الدورة) . وتؤدي تلك الزيادة إلى توفير المستويات العالية من الإسترايول اللازمة لإحداث التأثير الإغذائي العكسي الموجب على مستويات الجهاز العصبي المركزي والهيوثالاماس والغدة النخامية . يزداد نتيجة لذلك تركيز مستقبلات الـ (LH) الموجودة على الخلايا المحبة وخلايا الغلاف استعداداً لعملية التبويض . وبعد تحقيق تفوق مستوى الـ (LH) على مستوى الـ (FSH) عند نهاية مرحلة نمو الحويصلة المبيضية (ما بين اليوم ١١ : ١٣ من الدورة) يقوم الـ (LH) بتنبيه خلايا الغلاف لإنتاج وإفراز البروجستيرون . ويتم النضج العام للحويصلة الثانوية عند اليوم الـ ١١ : ١٢ من الدورة ويطلق عليها حينئذ حويصلة جراف Graafian follicle . ويزيد حجم الحويصلة المبيضية الابتدائية خلال هذه المدة إلى حوالي ٤٠٠ ضعف حجمها الأصلي بينما يزداد حجم البويضة إلى ١٠ مرات حجمها الأصلي . ولقد تجمعت - في الآونة الأخيرة - العديد من الأدلة على تخليق هرمون الأوكستوزين (Oxytocin) في الجسم الأصفر . أو إمكانية الجسم الأصفر لتكوين بيتيد شبيه بالأوكستوزين تحت التأثير المنظم لمادة ما تفرز من الرحم أعطي لها الاسم (X) . كما قد يكون للبروستاجلاندين (PGF_{2α}) تأثير منه لإفراز الأوكستوزين من الجسم الأصفر .

يرتبط الأوكسيتوزين المفرز - علي ما يبدو - بالمستقبلات علي أغشية خلايا الجسم الأصفر محدثا بعض التغيرات في تلك الخلايا تؤدي إلي خفض قدرتها علي إنتاج البروستيرون وبالتالي تساعد علي تحلل الجسم الأصفر . ولما كان إبطال هذا الفعل للأوكسيتوزين يتم عند حدوث الحمل أو عند إستئصال الرحم (Hysterectomy) لذا ساد الاعتقاد إلي إحتمال قدرة الرحم علي إفراز عامل تكوين الجسم الأصفر (والذي يحتمل أن يكون $PGG_{2\alpha}$ أو حمض الأراكيدونيك أو أي مادة أخرى) . ويساعد الأوكسيتوزين المفرز من الجسم الأصفر علي تكوين مستقبلات الأوكسيتوزين علي خلايا عضل الرحم (Myometrium) . وقد يكون للأوكسيتوزين دور في خفض معدل إفراز الـ (LH) أثناء دورة المبيض . ونبين فيما يلي الدور المقترح للأوكسيتوزين المفرز من خارج النخامية في عملية تحلل الجسم الأصفر (Luteolysis)



تدخل كل من الخلايا المحبة وخلايا الغلاف في الحويصلة المبيضة - بعد التبويض - في إنقسام ميتوزي سريع ينشأ عنه تكوين أوعية من غلاف الحويصلة تتخلل الخلايا المحبة ليتكون نتيجة لذلك عضو غدي أصم (Endocrine organ) يسمى الجسم الأصفر الذي يكون

البروجسترون تحت تأثير هرمون الـ (LH). ويصل إلى أقصى حجم له خلال ٢ : ٨ أيام بعد التبويض وعند حدوث الإخصاب وغرس للزيجوت أو خلال ٨ : ٩ يوم إذا لم يحدث إخصاب حيث يضمحل الجسم الأصفر في الحالة الأخيرة ويتحول إلى الجسم الأبيض Corpus albicans

التغيرات الحادثة في بطانة الرحم (Endometrium) أثناء الدورة الجنسية :

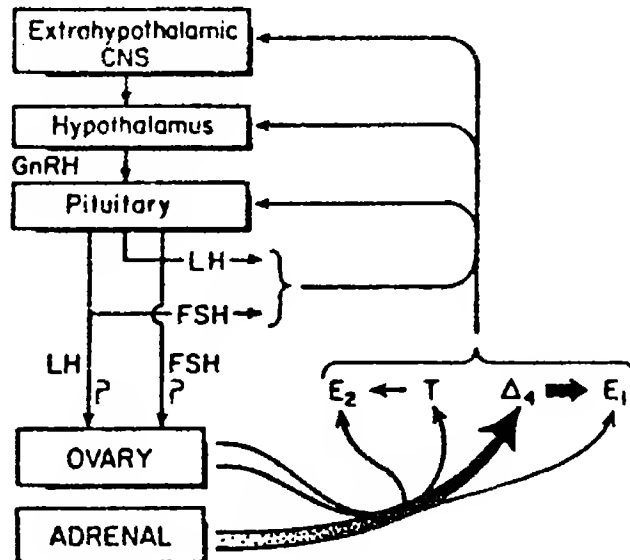
تمر الخلايا الطلائية لبطانة الرحم والمهبل بتغيرات شكلية (مورفولوجية) واضحة خلال مراحل الدورة الجنسية (دورة الحيض أو دورة الشبق) . فيزداد تركيز الإستروجين تدريجيا - أثناء مرحلة ما قبل التبويض - إلى أن يصل إلى أعلي معدل له قبل ٢٤ ساعة من التبويض بينما يكون مستوي البروجسترون منخفضا نسبيا . ويؤدي ذلك إلى تنبيه بطانة الرحم فتزداد في السمك من ملليمتر واحد إلى ٣ : ٥ ملليمتر . يزداد بعد ذلك معدل إفراز البروجسترون - أثناء مرحلة ما بعد التبويض - زيادة حادة نتيجة لزيادة معدل تكوينه من الجسم الأصفر بينما يظل مستوي الإستروجين عند حوالي ثلثي مستواه قبل التبويض . ويؤدي ذلك إلى زيادة حدوث تغيرات مورفولوجية لبطانة الرحم . وتظهر في خلايا غدد الرحم حبيبات تحتوي علي حليكوحين بالإضافة إلى زيادة تعرج والتواء غدد البطانة الرحمية . وبطلق علي هذه المرحلة من الدورة بالمرحلة الإفرازية لامتلاء فراغ الغدد الرحمية بالإفرازات . وتصبح بطانة الرحم أكثر إحتواء علي الشعيرات الدموية نتيجة حدوث نموات داخلية لشريانيات حلزونية من الأوعية المنحنية (arcuate) لبطانة الرحم تحت تأثير الإستروجين . وعند عدم حدوث إخصاب أو غرس للجنين - تنخفض أوديمما النسيج الأساسي (Stromal edema) وتقل الإفرازات الغدية وتغزو الخلايا الليمفاوية بطانة الرحم وينخفض مستوي كل من الإستروجين والبروجسترون عند اليوم الـ ٢٧ : ٢٨ من الدورة نتيجة لنكوص (Involution) الجسم الأصفر. وتنقبض الشرايين الملتفة في الوقت الذي يحدث فيه انخفاض سريع في مستوي الإستروجين والبروجسترون عند نهاية الدورة مما يؤدي إلى ركود أو توقف دموي (Blood stasis) وإضمحلال بطانة الرحم .

إنقطاع الطمث (Menopause) :

وهو - في أبسط تعريف له - توقف المبايض عن التبويض . ويحدث عند سن ما بين ٤٠ : ٥٠ سنة تبعاً لمعدل استخدام العدد المحدود من الحويصلات المبيضية التي تكونت علي المبايض أثناء المرحلة الجنينية . ويصحب إنقطاع الطمث العديد من التغيرات الهرمونية التي تختلف في طبيعتها باختلاف الأفراد . كما قد تظهر بعض المشاكل الطبية التي تكون نتيجة لطبيعة التوازن الحادث في هرمونات التناسل .

ويستمر متوسط تركيز كل من الـ (FSH) والـ (LH) مرتفعاً ما بعد مرحلة إنقطاع الطمث . ويبلغ معدل إفراز الـ (Immunoreactive LH) سبعة مرات والـ (FSH) ثلاثة مرات معدلاتهما قبل إنقطاع الطمث . ولا تفقد المبايض كلية قدرتها علي تكوين وإفراز الإستيرويدات (الهرمونات الجنسية) بل تنخفض هذه القدرة عما كانت عليها أثناء مرحلة الشباب القادر علي التبويض . ويصبح هرمون الإسترون (estrone) هو الإستروجين الرئيسي في الدورة الدموية والذي يتكون أساساً نتيجة تحول الـ Androstenedion بواسطة غدة فوق الكلية والنسيج الدهني والعضلات .

ويتم تنظيم إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) - في منقطعات الطمث - عن طريق المحور الإغذائي العكسي القصير Short feedback loop بينما تؤثر هذه الهرمونات بالتعاون مع إستيرويدات غدة فوق الكلية علي الهيپوثالاماس كما يتضح من الشكل التالي :



التطبيقات والاختلالات الهرمونية في الإناث

(١) منع الحمل في الإناث Female Contraception :

تعتبر إتباع كل من الطريقة الإيقاعية أو المنتظمة (Rhythm method) أو تناول حبوب منع الحمل (Steroid contraceptive pills) من أكثر الطرق إتباعاً في تنظيم حدوث الحمل بين النساء .

وتؤسس إتباع الطريقة الإيقاعية أو المنتظمة (Rhythm method) علي الحقائق الآتية:

- (١) يمكن أن تخصّب البويضة الآدمية خلال ٢٤ ساعة من التبويض .
 - (٢) يكون للحيوان المنوي الآدمي القدرة علي إخصاب البويضة خلال ٤٨ ساعة بعد الجماع .
 - (٣) يحدث تبويض للبويضة الآدمية في خلال ١٢ : ١٦ يوم من بدء دورة الحيض الشهرية .
- فإذا حسبت المرأة طول دورة الحيض لها فإنها يمكن أن تحسب الفترة الخصبة في الدورة بطرح ١٨ يوم من أقصر دورة شهرية لها و ١١ يوم من أطول دورة شهرية والإمتناع عن الجماع في الدورات الشهرية التالية خلال تلك الفترة . وتقدر نسبة حدوث الحمل بإتباع هذه الطريقة بنسبة ٣٠ امرأة من بين كل ١٠٠ امرأة سنويا . ويرجع سبب حدوث الحمل نتيجة إتباع هذه الطريقة إلي عدم إنتظام دورات الحيض في هؤلاء النساء . ويمكن زيادة فاعلية إتباع هذه الطريقة لمنع الحمل بالإمتناع عن الجماع خلال الـ ٤٨ ساعة بعد ملاحظة إرتفاع درجة حرارة الجسم . حيث يعمل البروجسترون علي رفع درجة حرارة الجسم .

أما الطريقة الثانية وهي تناول حبوب منع الحمل (Steroid contraceptive pills)

فهي من الطرق الواسعة الإنتشار . وتحتوي هذه الحبوب علي البروجستين Progestin والإستروجين Estrogen . وتعطي الحبوب (عن طريق الفم) يوميا ولمدة ثلاثة أسابيع . أما خلال الأسبوع الرابع فعادة ما تعطي حبوبا خالية من الهرمونات (blank bills) للسماح بحدوث التبويض ولتكوين عادة تناول الحبوب يوميا . وتمنع الحبوب عملية التبويض بتداخلها

مع هرمون الـ (GnRH) من الهيوثالاماس . وبالتالي منع إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) من النخامية . وعليه فتمنع الحبوب إفراز تلك الهرمونات التي تنظم عملية التبويض خلال منتصف دورة الحيض .

وهناك طريقة أخرى لمنع الحمل تعرف بطريقة إعتراض الحمل (Interception) وفيها يتم تناول جرعات عالية من الإستروجين أو الـ (Diethylstilbesterol) في الفترة الأولى بعد التبويض ولمدة ٥ أيام لمنع غرس (Implantation) الموريولا أو الزيجوت في بطانة الرحم . ولا يجب إتباع هذه الطريقة إلا في حالات الضرورة القصوي نظرا لما تحدثه هذه الحبوب من ميل للقيء (Nausea) وحدوث قرحات أو التهابات في الثدي (Breast soreness) وعدم إنتظام دورة الحيض .

الشعرانية أو فرط نمو الشعر Hersutism :

تمثل الشعرانية أو النمو الغير طبيعي للشعر في الإناث مشكلة طبية للأعضاء الصماء .

يمكن تقسيم الشعر إلى نوعين :

(١) الشعر الطرقي Terminal hair وهو شعر خشن وملون .

(٢) الشعر الزغبي Vellus hair وهو شعر دقيق ناعم غير ملون .

ويمكن تحويل الشعر إلى الشعر الطرقي أو الشعر الزغبي طبقا لتنبه خاص . ويعتبر فرط نمو الشعر (الشعرانية) إحدى التأثيرات التنبهية للأندروجين لتكوين الشعر الطرقي . ولا يؤثر الأندروجين علي زيادة عدد الحويصلات الشعرية أو علي معدلات إنقسام الخلايا الطلائية للنسيج الطلائي لحلمات الشعر (papilla) . بل علي العكس تنظم الأندروجينات عدد وحجم خلايا حلمات الشعر والتي تؤدي إلي زيادة معدل نمو الشعر وقطر الشعيرات وتسبب أكثر حالات فرط نمو الشعر نتيجة لإرتفاع مستويات التستوستيرون Testosterone وطلائعه مثل Dehydroepiandrosterone , 3- α endrostanediol or Androst - 4 ene - 3,17 -dione

وقد يؤدي استمرار إرتفاع مستويات التستوستيرون مدة طويلة (تزيد عن العام) إلى الإصابة بالإنسرجال Virilization أو الذكورة Masculization وتعتبر الأسباب التالية من أكثر الأسباب شيوعا لزيادة مستوي التستوستيرون في الإناث :

- (١) فرط النمو الخلوي الخلقي لغدة فوق الكلية Congenital adrenal hyperplasia .
- (٢) وجود أورام في قشرة غدة فوق الكلية Tumer in adrenal cortex .
- (٣) فرط نمو الخلايا المنتجة للأندروجين Hyperplasia of androgen producing cells في المبايض سواء أكانت خلايا سدي المبيض (Stromal) أو الغلاف (Thecal).

(٣) عدم الإباضة Anovulation :

قد يرجع عدم قدرة المرأة علي الإنجاب إلى قصور في عملية التبويض (Anovulation) ويمكن إحداث التبويض بأربعة طرق رئيسية :

- (١) تناول عقار الكلومفين (Clomiphese) وهو مركب غير إستيرويدي ذو تأثير إستروجيني ضعيف يقوم بتعطيل إرتباط الإستروجين بمستقبلاته مما يسمح بإفراز الـ (GnRH) وبالتالي إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) .
- (٢) تناول الإرجولينات (Ergolins) مثل البروموارجوكربتين (Promoergocriptine) .
- (٣) إستئصال الحويصلات المتكيسة جراحيا Ovarian wedge resection .

هرمونات الحمل وإدرار اللبن

Hormones of Pregnancy and Lactation

تمهيد :

إن الهدف الأساسي المرتبط بالتناسل هو إنتاج - تر أو أنثي حديدين لاستمرار بقاء وحفظ النوع . إن لكل من الذكر والأنثي نوع خاص من التميز أو التخصص التشريحي والتكويني والهرموني يمكن كل منهما من التأكيد علي وظيفته التي تتكامل مع وظيفة الآخر في عملية التناسل . ويشمل هذا التكامل الوظيفي من الوجهة التشريحية والهرمونية نجاح اندماج الأمشاج أي اندماج الجامطة المذكرة (الإسرم) بالجامطة المؤنثة (البويضة) . ولا يعتبر الفرد الوحدة الأساسية في التناسل بل يشمل التناسل تكامل الأدوار بين ثلاثة أطراف هي الأب والأم والجنين . وسوف نتناول في هذا الباب النواحي الهرمونية للإخصاب والتميز الجنسي والحمل والولادة ثم إدرار اللبن . بالإضافة إلي تناول بيولوجية الخلية والعوامل الهرمونية المؤثرة عليها والتي تشمل عوامل النمو والإفرازات الجانبية (Paracrine secretion) لمواد خاصة لها تأثيرات محددة علي نمو الجنين والمشيمة .

النواحي الهرمونية للإخصاب والتميز الجنسي :

Hormonal Aspects of Fertilization and Sex Differentiation :

إكساب القلمرة الإخصابية Capacitation :

تنتقل الحيوانات المنوية المتحركة إلي قناة فالوب أو قناة المبيض بعد مدة معينة من وضعه داخل المهبل. وينبه الإستروجين - الذي يفرز في أواخر المرحلة الحويصلية Follicular phase من الدورة الجنسية - الغدد داخل عنق الرحم لإفراز مخاط يساعد علي حركة ونقل الإسرم داخل قناة المبيض . وتبدأ عملية الإخصاب بإتحاد محتويات الإسرم بالبويضة من نفس الجنس

الحيواني . ويجب أن يكتسب الإسبرم القدرة الإخصابية (Capacitation) قبل حدوث الإتحاد الناجح بالبويضة . وتشمل عملية إكتساب القدرة الإخصابية إزالة الغلاف الخارجي من علي سطح الإسبرم يستتبعه إزالة القلنسوة (Acrosome) أو قمة الإسبرم . وتسمح العملية الأخيرة (إزالة القلنسوة) - والتي يطلق عليها تفاعل القلنسوة (Acrosome reaction) - لإنزيمات الـ (hyaluronidase) للقلنسوة من أن تصبح ملاصقة للمواد المحيطة بالبويضة لتمكن الإسبرم من اختراق البويضة وإفراغ محتوياته التي تتحد مع البويضة . وبينما لا يوجد أي تأثير للإستروجين علي عملية إكتساب القدرة علي الإخصاب يكون للبروجسترون القدرة علي تثبيط القدرة الإخصابية في الرحم . ويوضح الشكل التالي خطوات حدوث إكتساب القدرة الإخصابية قبل (A) وأثناء (B) وبعد (C) التفاعل الأكروسومي مع ملاحظة معاني الاختصارات بالرسم.

منطقة غطاء الأكروسوم (acp = acrosomal cap region)

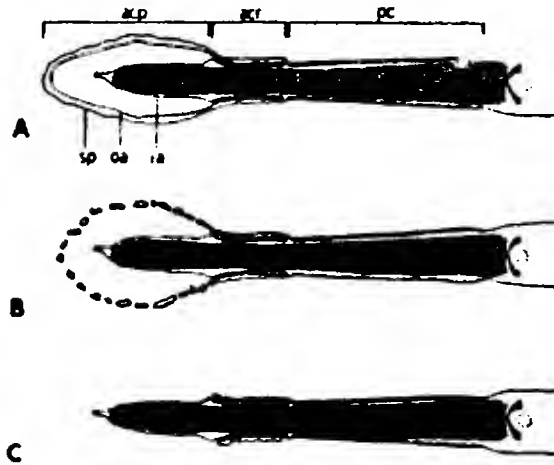
منطقة طوق الأكروسوم (scr = acrosomal collar region)

غشاء الأكروسوم الداخلي (ia = inner acrosomal membrane)

غشاء الأكروسوم الخارجي (oa = outer acrosomal membrane)

منطقة الغطاء البعد نووي (PC = Postnuclear cap region)

الغشاء البلازمي للإسبرم (sp = Plasma membrane)



الإخصاب : Conception

يحدث الإخصاب عادة في الثلث القاعدي لقناة فالوب . ويتحدد التخصص النوعي في الإخصاب بميكانيكية تشابه ميكانيكية المستقبل والذي يوجد علي غشاء المح في البويضة ولقد تمكن (Lennarz) ومساعدوه من عزل حليكوحين معين من أغلفة بيض شيطان البحر (sea urchin) والذي يتفاعل مع بروتين خاص بهذا الجنس من الحيوان يسمى الـ (Bindin) يوجد علي سطح إسرِم ذلك الحيوان .

ويعتبر إلتصاق الإسرِم بأي مكان في المنطقة الراققة (Zona pelucida) للبويضة العملية الأساسية الجوهرية للإخصاب بعدها يدخل كل الإسرِم إلي البويضة بحيث تساهم كل من النواة والسينتوبلازم للإسرِم في تكوين الزيجوت . وتكوّن البويضة المخصبة الجسم القطبي الثاني بعد تمام إختراق الإسرِم إلي البويضة . ويستتبع ذلك تكوين النواتين الأوليتين الذكورية والأنثوية ثم تندمج هاتين النواتين الأحادية الكروموزومات مكونه النواة ثنائية الكروموزومات الأولى للفرد الجديد. يبدأ بعد ذلك الإنقسام الميتوزي الأول، مكونا الزيجوت ذو الخليتين . ثم يحدث الإنقسام الميتوزي مكونا أربعة خلايا . وبعد فترة تختلف باختلاف أجناس الحيوانات (٥٠ : ٦٠ ساعة من الإخصاب في الإنسان) تظهر الموريولا (Morula) ثم البلاستوسيست .

تتابع الأحداث التكوينية في التناسل :

ينبه تمام عملية الإخصاب للبويضة أو الحمل (Conception) بدء حدوث سلسلة معقدة من عمليات التطور والتمثيل الغذائي في كل من الجنين والأم ترتبط جميعها - إلي حد كبير - بمجموعة من العوامل الهرمونية . وبعد إندماج الإسرِم بالبويضة وتكوين الزيجوت (اللاقحة) - يحدث سلسلة من العمليات الموقوتة تختلف باختلاف جنس الجنين المتكون تؤدي إلي تكوين تركيب خاص يعرف بالمشيمة (Placenta) والتي تعتبر وسيلة توصيل المواد الغذائية من الأم إلي الجنين النامي . ويحدث الحمل نتيجة لتمام نمو وتطور الجنين المتكون ومايستتبعه

ذلك من تأثيرات هرمونية لازمة لبدء عملية إدرار اللبن .

ويبدأ الزيجوت في الانقسام الخلوي الميتوزي بعد الإخصاب مباشرة ماراً بمرحلة الخليتين ثم الأربعة ثم الثمانية حتي يتكون عنقود أو صغير (Tinny cluster) أو مجموعة من الخلايا تعرف بالموريولا (Morula) . تصل الموريولا - بعد فترة من الوقت (٣ : ٤ أيام في الإنسان) - إلي الرحم حيث تستمر في النمو ثم حدوث تميز في خلاياها فتكون قشرة من الخلايا الخارجية تعرف بالخلايا الإغذائية (Trophoblast) وكتلة من الخلايا الداخلية تكون الجنين . وحينئذ يطلق علي هذا التركيب اسم الحويصلة أو كيس الجرثومة (Blastocyte) وهو عبارة عن كرة من الخلايا مملوءة بسائل . يقترب كيس الجرثومة المتكون من سطح بطانة الرحم الداخلية (Endometrium) حيث تبدأ عملية الغرس (Implantation) بالبدء في إفراز الإنزيمات المحللة للبروتينات (Proteolytic enzymes) والتي تقوم بهضم الخلايا المقابلة له مكونة تجويف في بطانة الرحم . ويطلق علي الجزء من بطانة الرحم التي يلتصق فيه الكيس الجرثومي ثم ينغرس فيه إسم الغشاء الساقط القاعدي *Decidua basalis* . وسرعان ما تكون الخلايا الإغذائية (التروفوبلاست) لكيس الجرثومة (البلاستوسيسست) - بعد الغرس مباشرة - هائل (villi) جديدة تتخلل الغشاء الساقط القاعدي *Decidua basalis* لتقوم بربط الأوعية الدموية مع تكوين شبكة معقدة من الأوعية الدموية تعرف بتيه الشبكة الدورية (Labyrinth circulatory network) . ويتكون في الوقت نفسه أوعية دموية جنينية في خلايا التروفوبلاست التي تتحول إلي الغشاء الخارجي للحميل أو الكريون (Chorione) بعد تمام تكوين الأوعية الدموية فيها . ثم يتكون غشاء جنيني آخر يسمى السلي أو الرهل أو الأمنيون (Amnion) حول الجنين النامي . ويربط الأمنيون بالكريون بواسطة ساق الجسم (Body stalk) . تستطيل الخمائل بعد ذلك مكونة ما يسمى بالمشيمة الوبرية (أو الكريون الوبري *Chorion frondosum*) حيث يكون الجزء الجنيني من المشيمة . ويسمى الجزء الخارجي

الناعم من الكريون المشيمة الجرداء *Chorion laeve* ثم يتطور جسم الساق بعد ذلك إلى الحبل السري *Umbilical cord* وعليه فتتكون المشيمة التامة التكوين من جزئين هما :

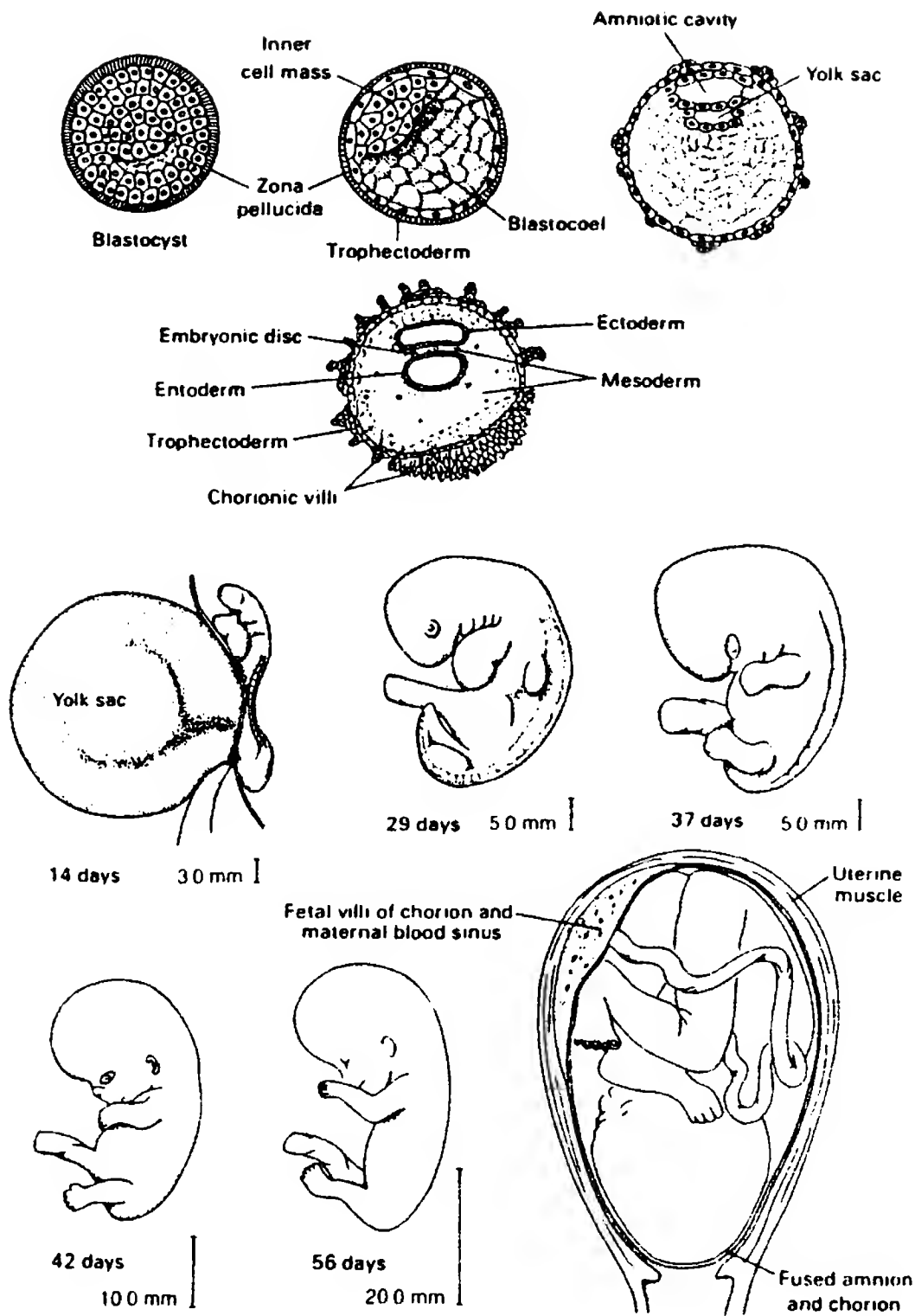
(١) الجزء الأموي المعروف بالغشاء الساقط القاعدي *Decidua basalis* .

(٢) الجزء الجنيني المعروف بإسم المشيمة الوبرية أو الكريون الوبري *Chorion frondosum* . ويكون لكل من الجزء الأموي والجنيني للبلاستا دورة دموية مستقلة . كما لا يوجد أي نوع من الاتصال بين هذين النسيجين .

ويعتبر إمداد الجنين بالأكسوجين والمواد الغذائية وتخلصه من المواد الإخراجية من أحدي الوظائف الأساسية الواضحة للمشيمة . كما تعمل المشيمة كغدة صماء تفرز من الهرمونات ما يساعد علي إستمرار الحمل . وتقوم المشيمة في هذا المجال بالمهام الهرمونية لكل من المبيض والتخامية الغدة .

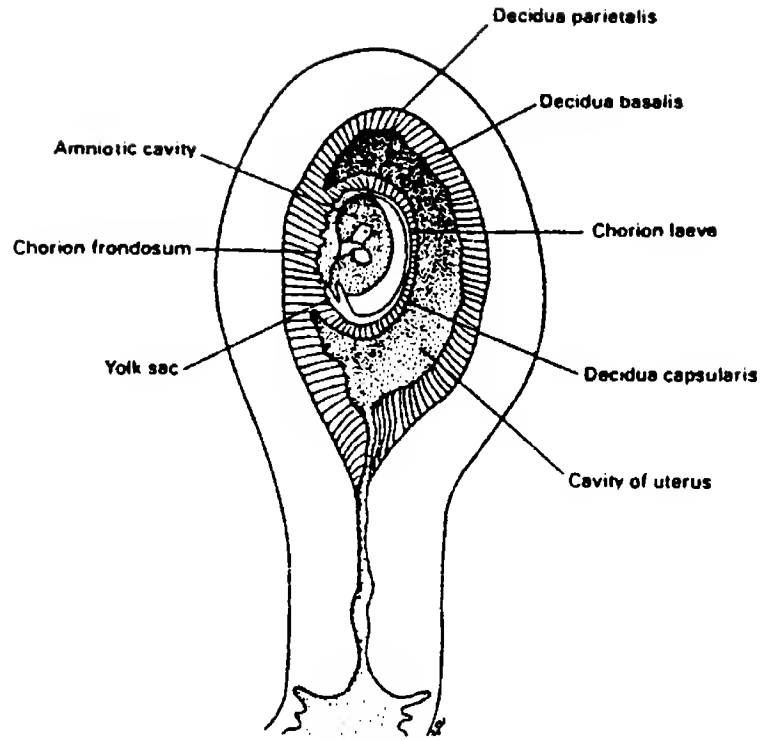
ويتم التمثيل الغذائي للكولستيرول الآتي من الأم إلى بروجسترون . وأثناء الوقت الذي تصبح فيه المشيمة قادرة علي إنتاج البروجسترون تقوم خلايا التروفوبلاست بإفراز هرمون الجونادوتروين الكريوني (hCG) الذي يعمل علي إستمرار تكوين البروجسترون من الجسم الأصفر للأم . ويتنقل البروجسترون المتكون في المشيمة إلى كبد الجنين وغدة فوق الكلية ليعود مرة أخرى إلى المشيمة ليتحول إلى إستروجينات ومجموعة من الأندروجينات التي تشمل التستوستيرون .

وفيما يلي نسوق من الرسومات التخطيطية ما يوضح ما سبق أن ذكرناه :

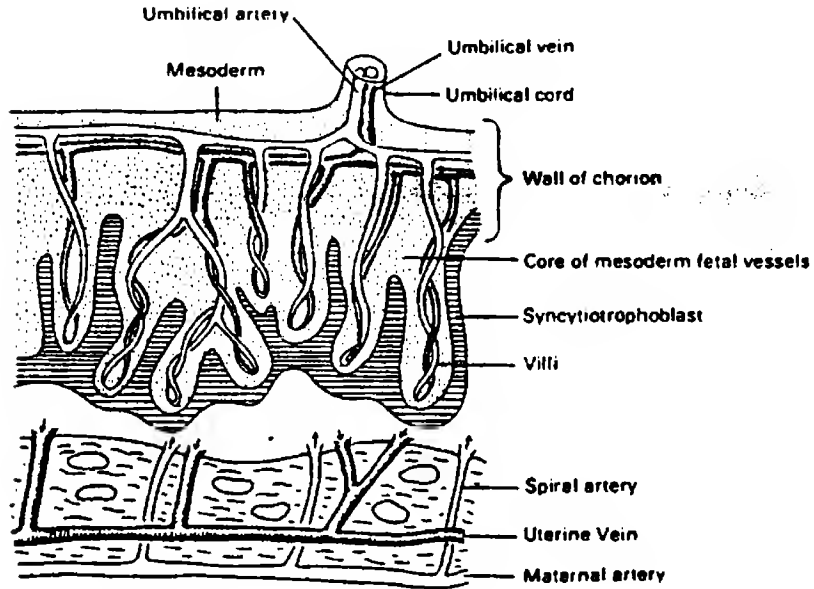


شكل توضيحي يبين

المراحل المختلفة لتطور الكيس الجرثومي (blastocyst) إلى الجنين المبكر (Early fetus)



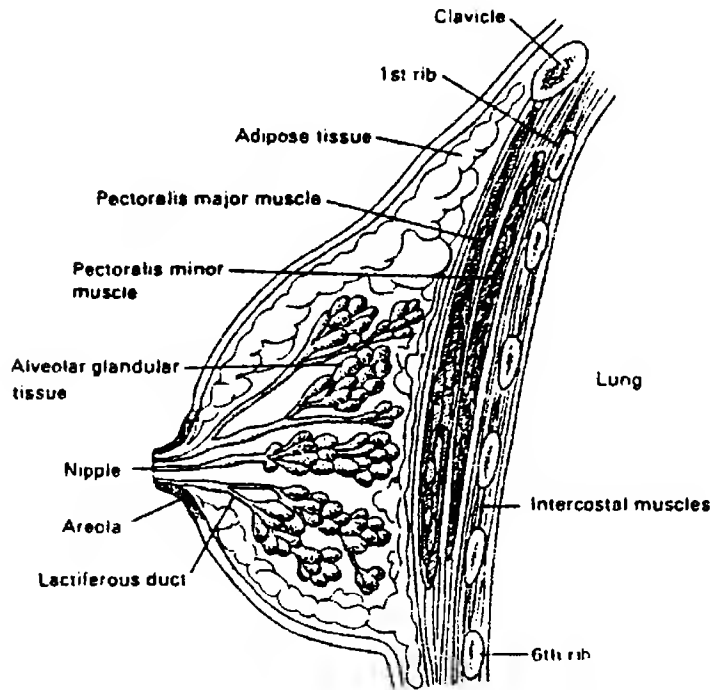
قطاع في الرحم المحتوي علي جنين متطور عمره ما يقرب من الشهر



شكل تخطيطي يوضح الدورة الدموية الأمية والجنينية والذي يؤكد الانفصال التام لهما

الثدي أو الغدد اللبنية The Breast or the Mammary glands :

يرتبط الثدي تشريحيا بالجلد ووظيفيا بالجهاز التناسلي للأنثى لكونه يقوم بتكوين وإفراز اللبن اللازم لتغذية المولود الجديد .
والشكل التالي يبين قنوات والنسيج الغدي للثدي في المرأة .

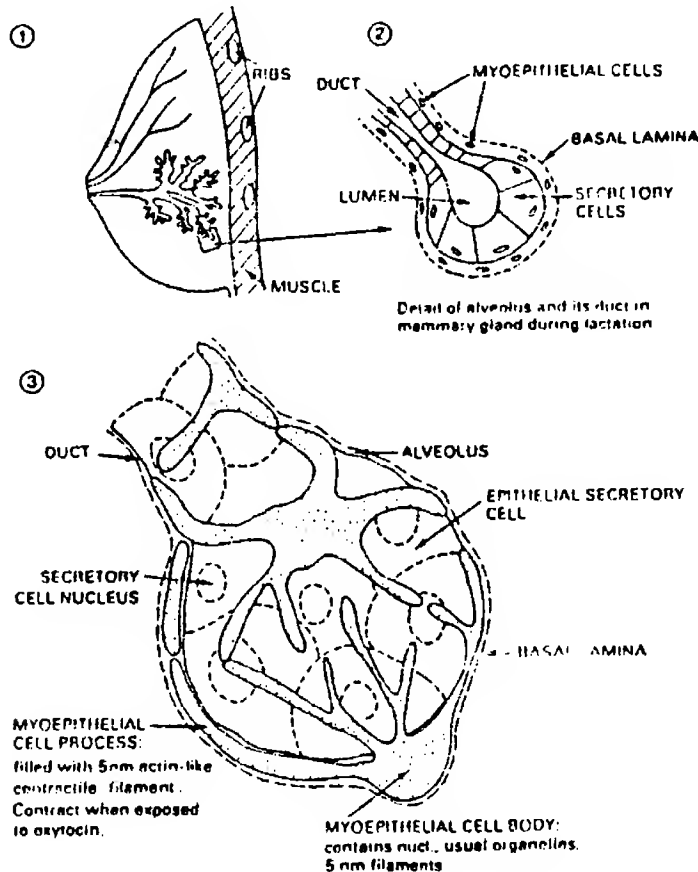


ويتكون كل ثدي من العديد من الفصوص التي تقع علي معظم عضلة الصدر الكبرى Pectoralis major muscle حيث تقع بين الضلع الثاني إلي السادس (2 : 6 ribs) ويتكون كل فص من نسيج غدي للفص Glandular lobular tissue له قنوات خاصة داخل الفص Intralobular ducts تصب في القنوات اللبنية الرئيسية Lactiferous ducts .

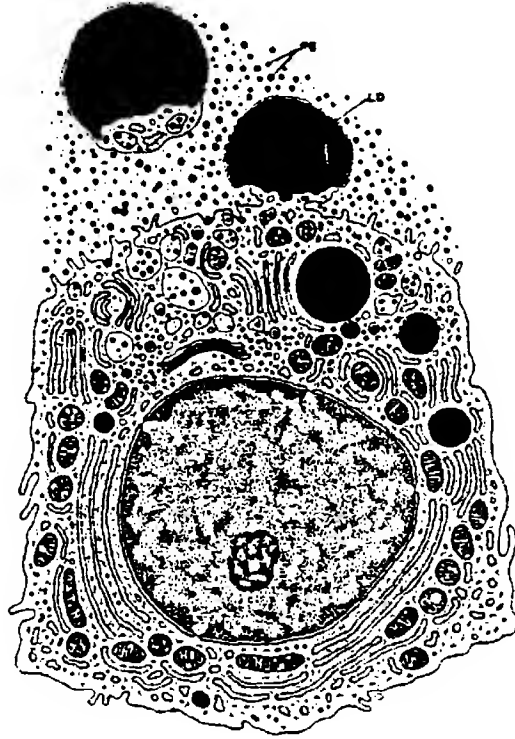
ويستجيب الثدي - أثناء الحمل - لفعل التأثيرات البيولوجية لهرمونات : الإستروجين والبروجسترون والبرولاكتين والأوكستوزين . ويعتبر إدرار اللبن أحدي العمليات بالجسم التي ترتبط بالتنظيمات الهرمونية الدقيقة . ويبدأ نضج الغدد الثديية عند بدء غرس الجنين النامي داخل الرحم . وتعتبر الإستروجينات الهرمونات المسؤولة عن نمو النظام القنوي للثدي بينما يؤثر البروجسترون علي الجهاز الإفرازي له أما البرولاكتين فينظم عمليات إنتاج اللبن .

ويحدث - في الثلث الأول من مدة الحمل - نمو سريع وتفرع في الأجزاء القمية للغدد اللبنية يستتبعه ظهور الجيوب الغدية الحقيقية Glandular acini . وتصبح الغدد الحويصلية المحفوفة محاطة بطبقة من الخلايا الطلائية العضلية Myoepithelial cells التي تحصر الحويصلات الغدية في شبكة مفككة محاطة بالأوعية الدموية بحيث تتصل بفراغ الحويصلة بالقنوات بين الفصوص . أما أثناء الثلث الثاني من الحمل - فيبدأ إفراز الفصوص . أما أثناء الثلث الأخير من الحمل - فيتمدد الثدي نتيجة لتكاثر الخلايا البرانشيمية وإمتلاء الحويصلات الغدية بالسرسوب (Colostrum) .

والشكل التالي يمثل شكلاً تخطيطياً للغدة الحويصلية في الثدي وقنواتها :



كما يمثل الشكل التالي رسماً تخطيطياً للخلية الطلائية الغدية في الثدي وهي عبارة عن خلايا طلائية مكعبة تحتوي - على سطحها الخارجي المواجه للقناة - على حمائل ميكروسكوبية دقيقة microvilli . وتقع نواة تلك الخلايا - التي تحتوي على نوية - جهة قاعدة الخلية . ويوجد نوعين من المكونات في تلك الخلايا الأولى عبارة عن حبيبات بروتين صغيرة كثيفة رمز لها في الشكل بالحرفين (PG) اختصاراً لـ (Protein Granule) أما الثانية فهي حبيبات دهنية كبيرة رمز لها بالحرفين (LD) اختصاراً لـ (Lipid droplets) .



ويبلغ كمية اللبن الناتجة في الإنسان ٥٠٠ مليلتر / اليوم في الأسبوع الأول تزداد إلى ٨٠٠ : ١٠٠٠ مليلتر / اليوم من الأسبوع الثالث . ويختلف تركيب السرسوب أو المسمار - وهو اللبن المتحصل عليه بعد الولادة مباشرة - عن تركيب اللبن العادي في بعض النواحي التركيبية والبيولوجية والطبيعية . غير أنه تنحصر أهم الاختلافات في إرتفاع نسبة المحتوي البروتيني للسرسوب بمقدار ٥٪ في الإنسان و ٢٠٪ في الأبقار وتكون معظم هذه الزيادة عبارة عن جلوبيولينات مناعية تشمل كل الأجسام المضادة في دم الأم .

التأثيرات الهرمونية أثناء الحمل :

يمكن تقسيم الهرمونات ذات التأثيرات البيولوجية أثناء الحمل إلى مجموعتين هما :

(١) الهرمونات الإسترويدية :

تفرز المرأة - مثلاً - في المراحل الأخيرة من الحمل الهرمونات الآتية يوميا :

<u>الهرمونات</u>	<u>الكمية بالملليجرام / يوم</u>
البروجسترون	٢٥٠ : ٣٠٠
استراديول ١٧ بيتا	١٢ : ٢٠
إستريول	٥٠ : ١٠٠
كورتيزول	٧٥ : ١٠٠
ديزوكسيكوريكوستيرون	٣ : ٨
ألدوستيرون	١ : ٢

(٢) الهرمونات الببتيدية : وتشمل الهرمونات الآتية :

- (١) الهرمون الكريوني المنبه للغدد الجنسية (human chorionic gonadotropin)
- (٢) الهرمون الكريوني المنبه للغدة الدرقية (human chorionic thyrotropin)
- (٣) الهرمون الكريوني المنبه لقشرة الأدرينال (chorionic ACTH)

- ٤) هرمون الاكتوجين من البلاستا (human placental lactogen)
- ٥) هرمون الريلاكسين Relaxin (RLX)
- ٦) هرمون الأوكسيتوسين Oxytocin
- ٧) هرمونات بيتيدية أخرى من النخامية الغدية مثل الـ ACTH والـ TSH ومن الهيبوثالاماس مثل GnRH والـ TRH

هذا بالإضافة إلى إرتفاع مستوى الـ Angiotensins والـ Renin في بلازما الدم . وستتناول فيما يلي تلك الهرمونات من حيث تكوينها الكيميائي وتأثيراتها البيولوجية أثناء فترة الحمل .

أولاً : الهرمونات الببتيدية Polypeptide Hormones

١) الهرمون الكريوني المنبه للغدد الجنسية (hCG) Human Chorionic Gonadotropin

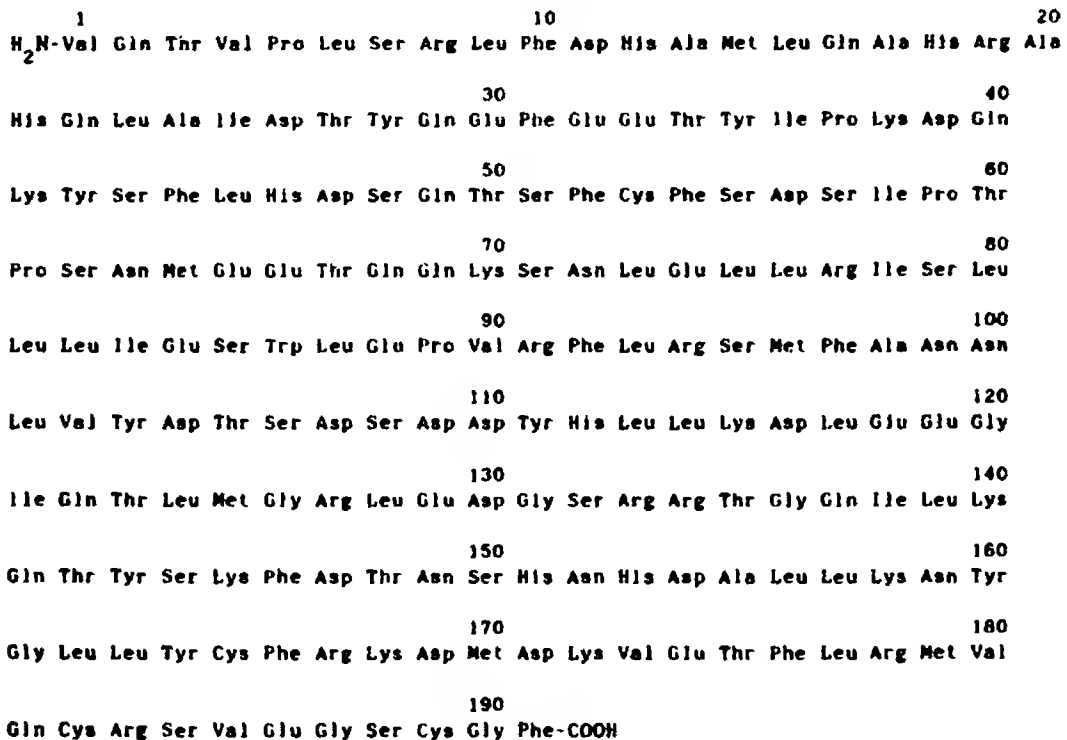
وهو هرمون جليكوبروتيني وزنه الجزيئي ٥٧.٠٠٠ يتكون من وحدتين تركيبتين الوحدة (ألفا) تحتوي علي ٩٢ حمضا أمينيا والوحدة (بيتا) وتحتوي علي ١٤٧ حمضا أمينيا . ولقد سبق توضيح التركيب البنائي لهذا الهرمون . ونود هنا أن نؤكد علي وجود تشابه تركيبي قوي - خاصة في الوحدة التركيبية (ألفا) - بين الـ (hCG) وكل من الـ (LH) والـ (TSH) كما يوجد تشابه تركيبي بين الوحدة التركيبية (بيتا) التي تحدد النشاط البيولوجي والمناعي لكل من الـ (hCG) والـ (LH) . ويلخص الجدول التالي التشابه التركيبي بين هرمونات النخامية الغدية وهرمونات المشيمة ذات الأهمية البيولوجية أثناء الحمل .

Hormone	Molecular weight	Number of amino acids in the chains		Carbohydrate containing
		α	β	
Glycoproteins				
FSH (follicle-stimulating hormone)	32,000	(236)		+
LH (luteinizing hormone)	30,000	98	119	+
hCG (human chorionic gonadotropin)	57,000	92	139	+
TSH (thyroid-stimulating hormone)	28,000	96	113	+
Somatotransmotropins				
PRL (prolactin)	23,000	(198)		-
GH (growth hormone)	22,000	(191)		-
hPL (human placental lactogen)	22,000	(191)		-

ويفرز هرمون الـ (hCG) بواسطة خلايا الـ Syncytio trophoplast التي تقوم بربط الجنين بمشيمة الأم . وعليه يفرز هذا الهرمون - من الناحية التكنيكية - بواسطة الجنين . ويصل إفراز هذا الهرمون إلي أقصى معدل له عند الأسبوع العاشر من الحمل بعده ينخفض ببطء إلي أن يصل إلي أقل معدل له عند الأسبوع السابع عشر ويبقى علي هذا المستوى بقية الحمل . ولا يعرف علي وجه اليقين طبيعة التأثيرات البيولوجية لهرمون الـ (hCG) أثناء الحمل إلا أنه يعمل أساسا علي تنبيه الجسم الأصفر وبالتالي تنبيه إنتاج وإفراز البروجسترون بواسطة الجسم الأصفر . وبذا يضمن الـ (hCG) استمرار الإمداد بالبروجسترون من المبيض إلي أن تستطيع المشيمة إنتاج كمية كافية منه عندما يبدأ الجسم الأصفر في الإنحلال أو الإضمحلال . ويعتقد أن للوحدة التركيبية (بيتا) لـ (hCG) القدرة علي التفاعل مع مستقبلات خاصة علي حدر خلايا الجسم الأصفر لتنبيه إنتاج البروجسترون من الكولستيرول .

(٢) هرمون اللاكتوجين المشيمي (hPL) human Placental Lactogen :

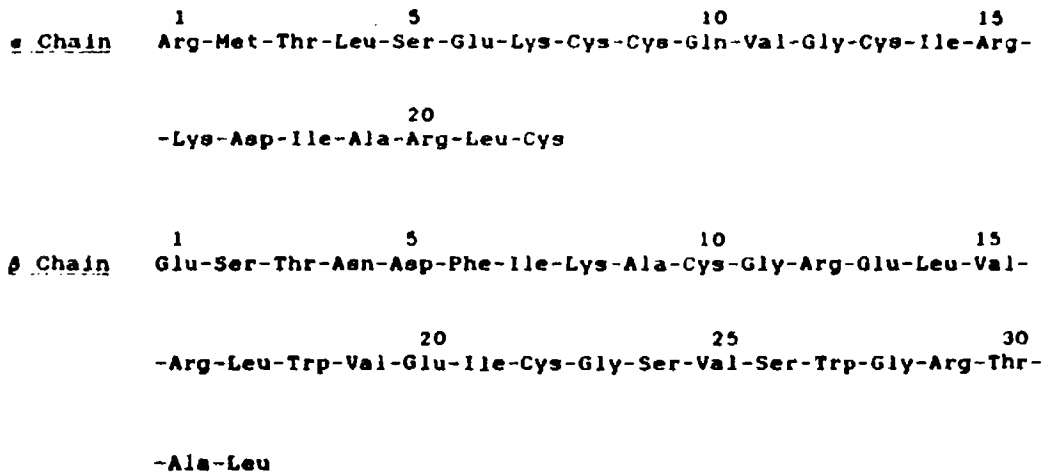
ويطلق عليه أحيانا الهرمون الكريسوني الآدمي المنبه للخلايا الجسمية للنسدي human chorionic somatomammotropin (HCS) وهو هرمون عديد الببتيد وزنه الجزيئي ٢١٥٠٠ يتكون من سلسلة واحدة تحتوي علي ١٩٠ حمضا أمينيا في تتابع نوضحه كما يلي



وحدير بالذكر أن هناك تشابه جزئي بين تركيب كل من هرمون النمو وهرمون البرولاكتين . ولا زالت المعلومات الخاصة بتكوين وإفراز هرمون البرولاكتين المشيمي (hPL) من خلايا التروفوبلاست والمشيمة قليلة . كما لم يعرف علي وجه التحديد التأثيرات البيولوجية الأساسية لهذا الهرمون إلا أنه يعتقد أن له تأثيرات علي تحريك وتمثيل الدهون المخزنة في الأم لإستخدامها في تكوين دهون اللبن . كما أن هرمون اللاكتوجين المشيمي تأثيرات مضادة للإستيولين . لذا فيعتقد أن له - من هذه الوجهة - دور في تنظيم حلوكوز الدم في الأم الحامل لضمان أقصى إتاحة لجلوكوز الدم لمواجهة إحتياجات الجنين من الطاقة . كما يعد هذا الهرمون أحد العوامل المسببة لتكوين الحموضة الكيتونية السكري Diabetic ketoacidosis في النساء الحوامل اللاتي ليس هن أي تاريخ مرضي سكري قبل الحمل .

(٣) الريلاكسين (RLX) : Relaxin

وهو الإسم الذي يطلق علي البروتين النشط بيولوجيا والذي أمكن عزله وتنقيته من الجسم الأصفر لمبايض الخنازير الحوامل . ويعتقد أن تأثيراته البيولوجية هي تشجيع إرتخاء (Relaxation) قناة الولادة (Birth canal) وتلين عنق الرحم (Cervix) وأربطة الحوض (Symphysis pubis) إستعدادا للولادة . ويمثل الشكل التالي تركيب ريلاكسين الخنازير :



كما تقدم يتضح أن الريلاكسين يتكون تركيبيا من وحدتين بيتا (ألفا وبيتا) تتكونان من ٢٢ و ٣١ حمضا أمينيا علي التوالي. وتتداخل هاتين معا إسهاميا (Covalently) برابطتين ثنائية الكبريتيد (disulfide) مع وجود رابطة ثنائية الكبريتيد داخل الوحدة (ألفا). وعليه فيتشابه الريلاكسين والإنسيولين تشابها كبيرا مما يجعل له صلة بعامل النمو المشابه للإنسيولين (Insuline - like growth factor IGF). ولقد أمكن تحديد التركيب البنائي لهرمون الريلاكسين في الخنازير والفئران وسمك القرش. ولم يمكن إيجاد أي نوع من التشابه بينها. غير أنه يوجد تشابه بين تركيب الريلاكسين والإنسيولين المفرزان من كل حيوان.

ويفرز الريلاكسين أساسا من الجسم الأصفر. إلا أنه يوجد بعض الأدلة علي وجوده أيضا في الحويصلات المبيضية كما يوجد في مشيمة الإنسان. وبما يلفت النظر وجود هذا الهرمون في السائل المنوي للديك (Rooster) كما يوجد في البيروستاتا. ويتم تخليق الريلاكسين علي هيئة طليع هرمون Prohormone مثل الإنسيولين وال IGF.

وتكون تأثيرات الريلاكسين واضحة علي الأربطة الكولاجينية الموجودة بين عظام العانة (حيث يحدث إرتخاء وانفصال عظام العانة عند الولادة) وعلي الرحم (لتعظيم إنقباض الرحم ولزيادة إنزيم الكولاجيناز Collagenase الرحمي) وعلي عنق الرحم (ليتناغم مع تأثيرات الإستروجين والبروجسترون والبروستاجلاندينات لتثيين النسيج الضام الليفي وقت الولادة). ولا زالت المعلومات المتاحة حول طريقة عمل هذا الهرمون قليلة علي الرغم من أنه يعتقد أنه يؤثر عن طريق تفاعله مع مستقبل خاص موجود علي غشاء الخلايا المستهدفة لفعله.

٤) الأوكسيتوزين — Oxytocin :

وهو هرمون غير بيتيدي سبق تناوله عند الكلام عن النخامية العصبية حيث يفرز منها ويعتبر نزول اللبن وخرجه من أنسجة الغدد اللبنية من التأثيرات البيولوجية الرئيسية لهذا الهرمون كما يوجد بعض القرائن علي وجود تأثير لهذا الهرمون علي عضلات بطانة الرحم عند الولادة

حيث يساعد علي إنقباضها . ولقد أمكن تعيين كميات كبيرة من هذا الهرمون في دم الجنين .

٥) هرمونات ببتيدية أخرى :

لقد أظهرت نتائج البحوث علي إفراز مشيمة الإنسان هرمون المشيمة المنبه للغدة الدرقية (hCG) human chorionic thyrotropin وهرمون الـ (ACTH) الكريوني المشابهان لهرموني الـ (TSH) والـ (ACTH) المفرزان من انتخامية الغدة بالإضافة إلي هرمونات الـ (GnRH) والـ (TRH) والتي قد تلعب دورا هاما في إفراز المشيمة لهرمونات (hCG) والـ (TSH) إننا : اهرمونات الإستيرويدية :

نتيجة لحدوث الحمل - تتكون الهرمونات الإستيرويدية من العديد من الأنسجة التي تشمل المشيمة وغدد الأدرينال الجنينية والأمية وكبد الأم . ويلخص الجدول التالي أماكن تكوين وإفراز اهرمونات الإستيرويدية أثناء فترة الحمل :

Mother		Placenta	Fetus
Adrenal cortex	Dehydroepiandrosterone sulfate Cortisol		Estriol
			Estradiol, estetrol
			Δ^5 -Pregnenolone
			Progesterone
			Progesterone, 16-OH-progesterone
			17-OH-Progesterone
			Pregnenolone sulfate
			17 α -OH-Pregnenolone sulfate
			Dehydroepiandrosterone sulfate
			16 α -Dehydroepiandrosterone sulfate
Ovaries (corpus luteum)	Progesterone 17-OH-Progesterone Estrone Estradiol		Δ^5 -Pregnenolone sulfate
			—
			—
			—
Liver	Cholesterol (maternal source)		Cholesterol (fetal source)
			Estriol

وتتغير سمات إنتاج الهرمونات الإسترويدية علي طول مدة الحمل . فزيادة إستجابة كل من غدة الأدرينال والكبد لتمثيل الإستيرويدات بزيادة تميز الحمل وتطوره . فبعد نجاح الحمل مباشرة وحاصل المدة من ١٢ : ١٣ أسبوع - يكون الجسم الأصفر هو المصدر الأساسي لإنتاج كل من الإستروجين والبروجسترون . وتبدأ المشيمة في تكوين كميات معقولة من كل من الإستروجينات (علي صورة أستراديول - ١٧ بيتا - أستريول - إسترون - إستيرول) والبروجسترون . ويقع إنتاج المشيمة والجسم الأصفر من البروجسترون تحت التأثير المنظم لهرمون المشيمة المنبه للغدد الجنسية (hCG) .

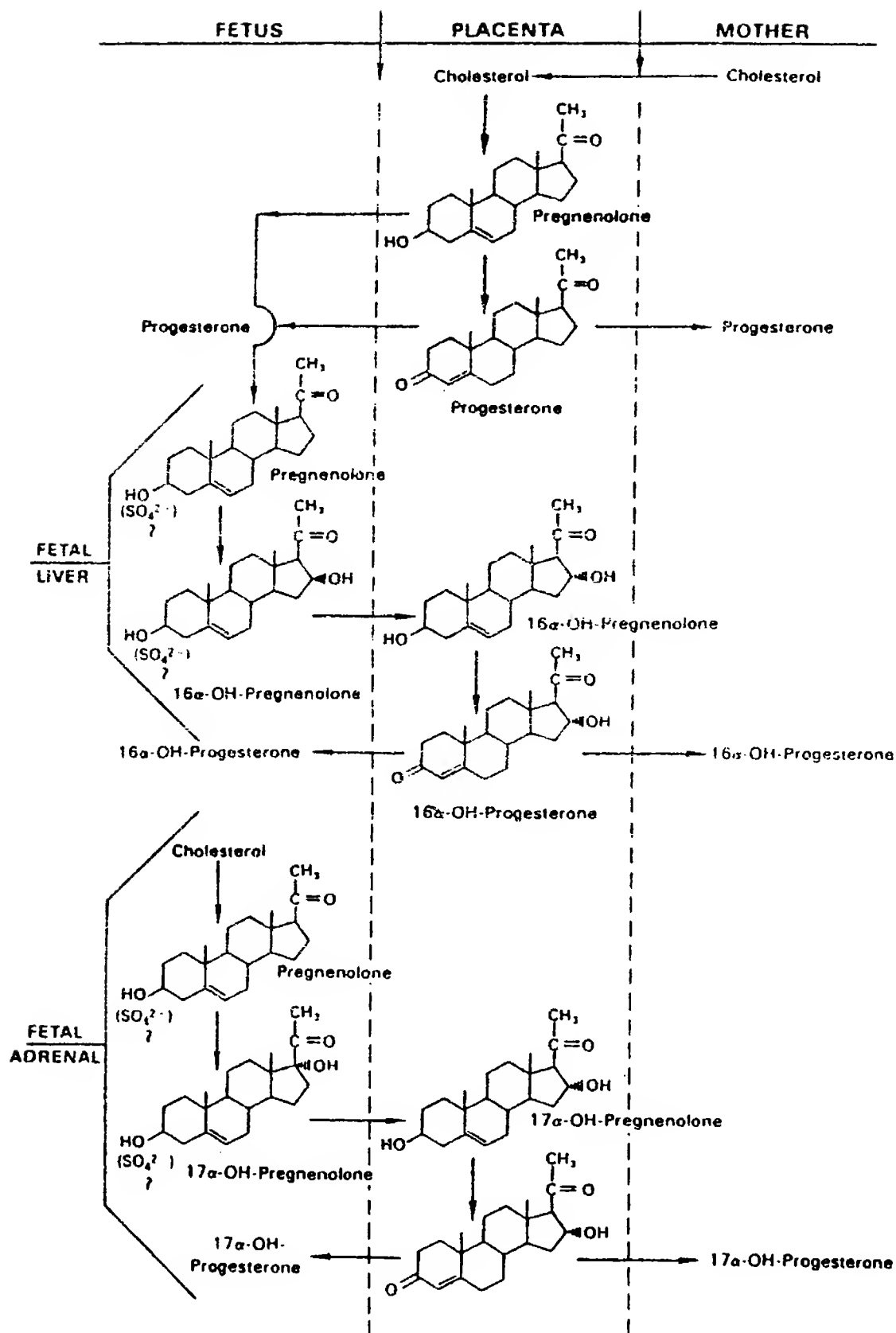
وحيث لا يوجد بالمشيمة النظام الإنزيمي الكامل لتمثيل الإستيرويدات والذي يمكنه من تحويل الكولستيرول إلى إستراديول أو بروجسترون أو أي إستيرويدات أخرى أثناء الثلثين الثاني والثالث من الحمل فإن قشرة الأدرينال لكل من الأم والجنين تكون هي المصادر الرئيسية لتخليق الإستيرويدات في المشيمة . وعليه فيتحول الـ Dehydroepiandrosterone sulfate المتكون في قشرة الأدرينال للأم إلى إستروجينات بواسطة المشيمة . وتصبح قشرة الأدرينال للجنين قادرة من الناحية الإنزيمية علي إنتاج الإستيرويدات مثل الأندروجينات والبرجنانولون سلفات (Pregnenolone sulfate) عند اليوم الخمسين من الحمل ثم يتعاضد تكوينهم أثناء الثلثين الثاني والثالث من الحمل .

(١) البروجسترون Progesterone :

يوجد ثلاثة صور رئيسية من البروجسترون (C - 21) علي طول مدة الحمل هي :

1) Progesterone 2) 16- α -OH- progesterone 3) 17- α -OH - progesterone

ونصور فيما يلي طريقة تكوين كل منهم وأماكن حدوث خطوات ذلك التكوين:



ويُنتج الجسم الأصفر البروجسترون بكمية كبيرة حتى الأسبوع ٥ : ٦ من الحمل .
بعدها وعند الأسبوع الثاني عشر تصبح المشيمة المكان الأساسي للتخليق الطبيعي
للبروجسترون . وعليه يرتفع مستوى بروجسترون البلازما من ١ : ٣ نانوجرام / مليلتر عند
بدء الحمل إلى أعلى من ١٠٠ نانوجرام / مليلتر قرب الولادة . وتحتوي المشيمة على جميع
الإنزيمات اللازمة لتحويل الكولستيرول المنقول إليها من الأم إلى بروجسترون . ويرتفع
مستوي الـ $17\text{-}\alpha\text{-hydroxyprogesterone}$ في البلازما من ٥ ر . نانوجرام / مليلتر عند بدء
الحمل إلى ٥٠ : ٦٠ نانوجرام / مليلتر عند الأسبوع ٦ : ٣٦ من الحمل . ويعتبر مبيض الأم
الحامل المكان الرئيسي لتكوين الـ $17\text{-}\alpha\text{-hydroxyprogesterone}$ حتى الأسبوع ٨ : ١٢ من
الحمل . وتستخدم المشيمة المركب الطبيعي $\Delta\text{-pregnenolone - OH - } 17$ في قشرة غدة
الأدرينال للجنين في إنتاج الـ $17\text{-}\alpha\text{-hydroxyprogesterone}$. كما يرتفع مستوى
 $16\text{-}\alpha\text{-hydroxyprogesterone}$ في بلازما الدم من ٥ ر . نانوجرام / مليلتر عند بدء الحمل إلى
١٢٠ : ١٤٠ نانوجرام / مليلتر عند الأسبوع ٣٢ من الحمل . ولا يعلم حتى الآن طريقة
التخليق الحيوي لهرمون الـ $16\text{-}\alpha\text{-hydroxyprogesterone}$ ويعتقد أن كبد الجنين يتسج
 $\Delta\text{-pregnenolone - OH - } 16\text{-sulfate}$ والذي يتحول في مشيمة الجنين إلى الـ
 $16\text{-}\alpha\text{-hydroxyprogesterone}$. ويصبح متاحا لكل من الأم والجنين . ولا يعرف حتى الآن
وجود أي إستجابة بيولوجية خاصة يمكن أن تعزي إلى الـ $16\text{-}\alpha\text{-hydroxyprogesterone}$.

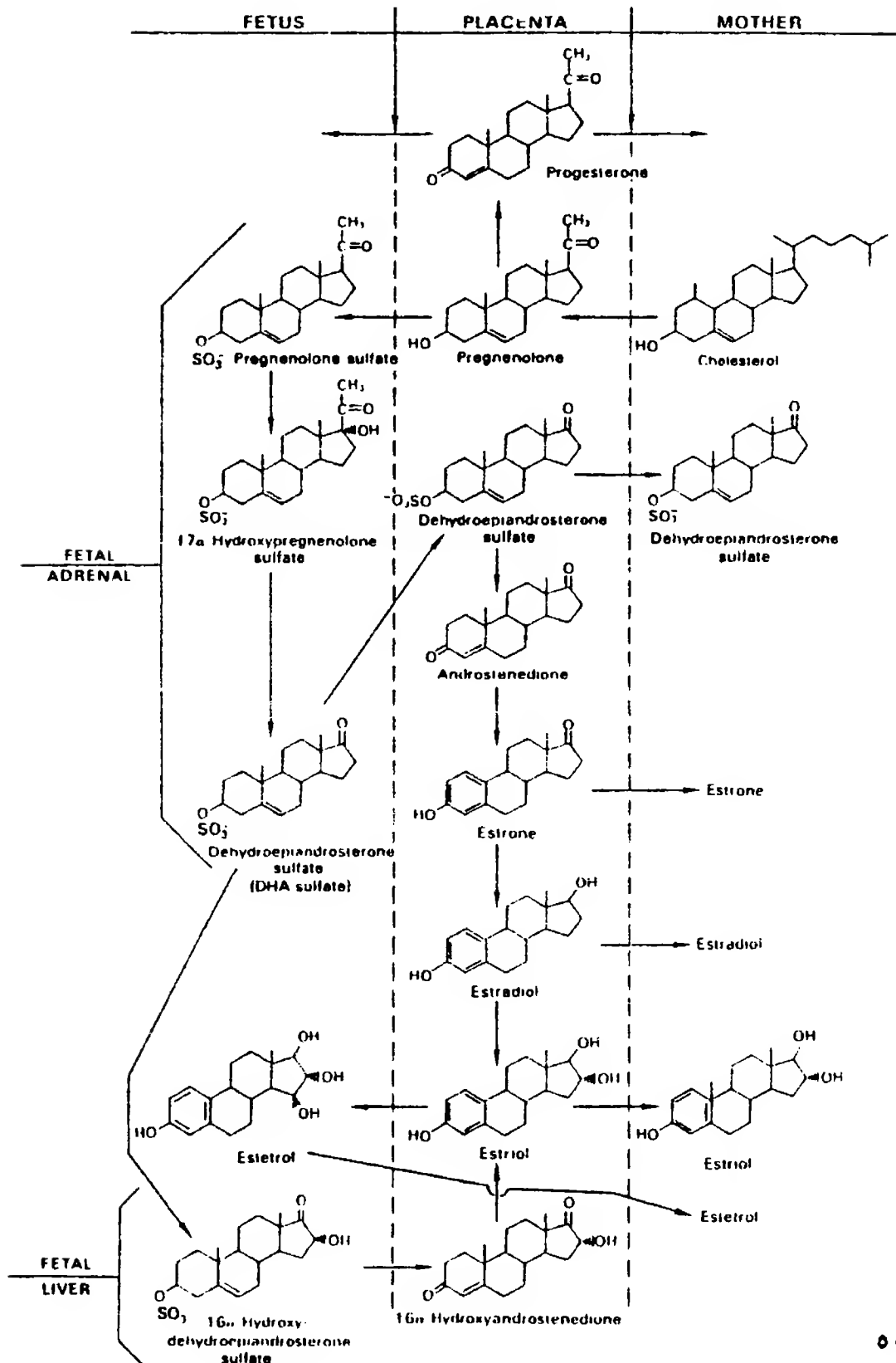
٢) الإستروجينات Estrogens :

يوجد أربعة صور من الإستروجينات (18 - C) على طول مدة الحمل هي :

- ١) إستراديول (١٠ : ٣٠ نانوجرام / مليلتر) ٣) إسترون (٥ : ٨ نانوجرام / مليلتر)
- ٢) إستريول (٥ : ١٠ نانوجرام / مليلتر) ٤) إسترون (٢ : ٤ نانوجرام / مليلتر)

والأخير عبارة عن $estradiol - (OH)_2 - 15 , 16$.

وفيما يلي تصوير لطرق التخليق الطبيعي لهذه الإستروجينات وأماكن حدوثه

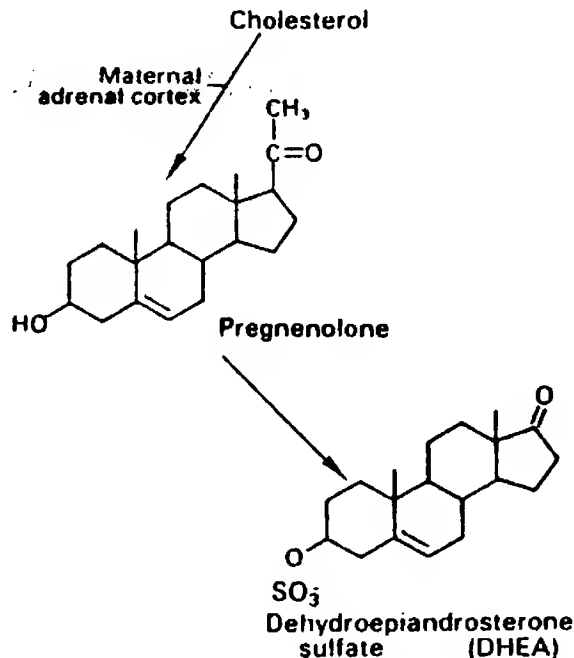


وعند نهاية الثلث الأول من فترة الحمل - تصبح المشيمة المكان الأساسي لتخليق الإسترااديول (Estradiol) والإسترون (Estrone). ويتبع الإستريول (Estriol) بكميات كبيرة من المشيمة نتيجة تحويل الـ (16 - OH - dehydroepiandrosterone sulfate) الذي ينتج من كبد وغدد الأدرينال للجنين. ويتبع الإستريول (Estriol) - بكمية كبيرة علي ما يبدو - في الجنين من الإسترااديول (Estradiol) الناتج من المشيمة.

ولما كان للجنين دورا هاما وأساسيا في إنتاج الإستترول (Estetrol) والإستريول (Estriol) فقد يعطي قياس مستواه في الدم فكرة واضحة عن صحة وحيوية الجنين. ويكون حدوث تدهور في صحة أو مشيمة الجنين - خلال الثلث الأخير من الحمل - مصحوبا عادة بإخفاض في مستوى تركيز الإستترول (Estetrol) والإستريول (Estriol) في دم الأم.

(٣) الأندروجينات Androgens :

يعتبر الـ dehydroepiandrosterone sulfate الأندروجين (C - 19) الأساسي في السيدات الحوامل. ويبلغ مستواه ١٦٠٠ نانوجرام / مليلتر قبل الحمل ينخفض أثناءه إلى ٨٠٠ نانوجرام / مليلتر عند الولادة. ونوضح فيما يلي تكوين الأندروجينات أثناء الحمل.



ويتحول الكولستيرول إلى برجنانولون ثم إلى (DHEA) dehydroepiandrosterone sulfate كما هو موضح في التفاعلات السابقة . ويعطي انخفاض مستوى الدم من هذا الهرمون دلالة علي زيادة معدل التفريغ التمثيلي (metabolic clearance) له نتيجة لإستخدام هذا الهرمون لتحوله المشيمة إلى إستروجينات .

(٤) إسترويدات فيتامين (D) :

يرتبط نمو وتطور الجنين أثناء الثلث الأخير من الحمل بزيادة إحتياجاته لكمية متزايدة من الكالسيوم لتكوين هيكله العظمي. ويحصل الجنين علي هذا الكالسيوم أساسا من الغذاء أو من كالسيوم الهيكل العظمي للأم. حيث ينتقل عبر المشيمة .وعليه فتملك المشيمة وكلية الجنين القدرة الإنزيمية لتحويل الـ $Vit D_3 - OH - 25$ إلى $Vit D_3 (OH)_2 - 25$ وهي الصورة النشطة هرمونيا من $Vit D_3$ اللازمة للعمليات المرتبطة بالكالسيوم في الأمعاء والعظام .

(٥) البروستاجلاندينات Prostaglandins :

يرتبط إنتاج البروستاجلاندينات ($PGE_2 - PGF_{2\alpha}$) في المشيمة ببدء عملية الولادة . وتوجد القدرة علي تكوين البروستاجلاندينات في الغشاء الساقط القاعدي Decidua basalis ويؤثر البروستاجلاندين علي الطبقة العضلية للرحم لتنبية إنزيم الأدينابل سيكلاز .

الانتقال المشيمي للهرمونات :

بينما تمد المشيمة الأموية الجنين بكل المواد الغذائية والإلكتروليتات والماء والفيتامينات وكافة وظائف الإنتاج الحراري والوظائف التنفسية والإخراجية الآزمة لنموه فإنه يظهر - في الوقت نفسه - أهمية المشكلة الهرمونية في توضيح مدى إعتقاد الجنين أو إستقلانه عن الأم من جهة العديد من الهرمونات البيثيدية أو الإستيرويدية. ولما لم يكن هناك إتصال مباشر - عن طريق الدورة الدموية - بين المشيمة الجنينية والمشيمة الأموية فإنه لا يمكن أن تنتقل الهرمونات من إحدهما إلى الأخرى مباشرة. ولقد ثبت عدم نفاذية المشيمة لكل الهرمونات البيثيدية

وكذا هرمونات الدرقية غير أن للهرمونات الإستيرويدية والكاتيكولامينات (الإبينفرين والنورإبينفرين) القدرة علي الانتقال عبر المشيمة . وعليه فتعمل كل من المشيمة الأموية والجنينية بالتعاون علي إنتاج ونقل الكميات الآزمة من البروجسترون والإستروجين إلي المشيمة الأموية للحفاظ علي إستمرار الحمل . ويتم الانتقال الهرموني للإستيرويدات بواسطة الإنتشار .

وتبرز - نتيجة النقص العام في إنتقال الهرمونات من الأم إلي الجنين - ضرورة أن يطور الجنين النامي جهازه الهرموني بطريقة متوافقة مع نموه وتطوره . فيجب أن يكون الجهاز الهرموني للجنين عاملا وقادرا علي أن يتولي مسئولياته الخاصة بالبحالات العديدة لوظائفه وذلك قرب حلول موعد ميلاده . غير أنه يبدو وقوع الجنين تحت التنظيم الأساسي للعوامل الفطرية والوراثية أكثر من تأثره بهرمونات المشيمة .

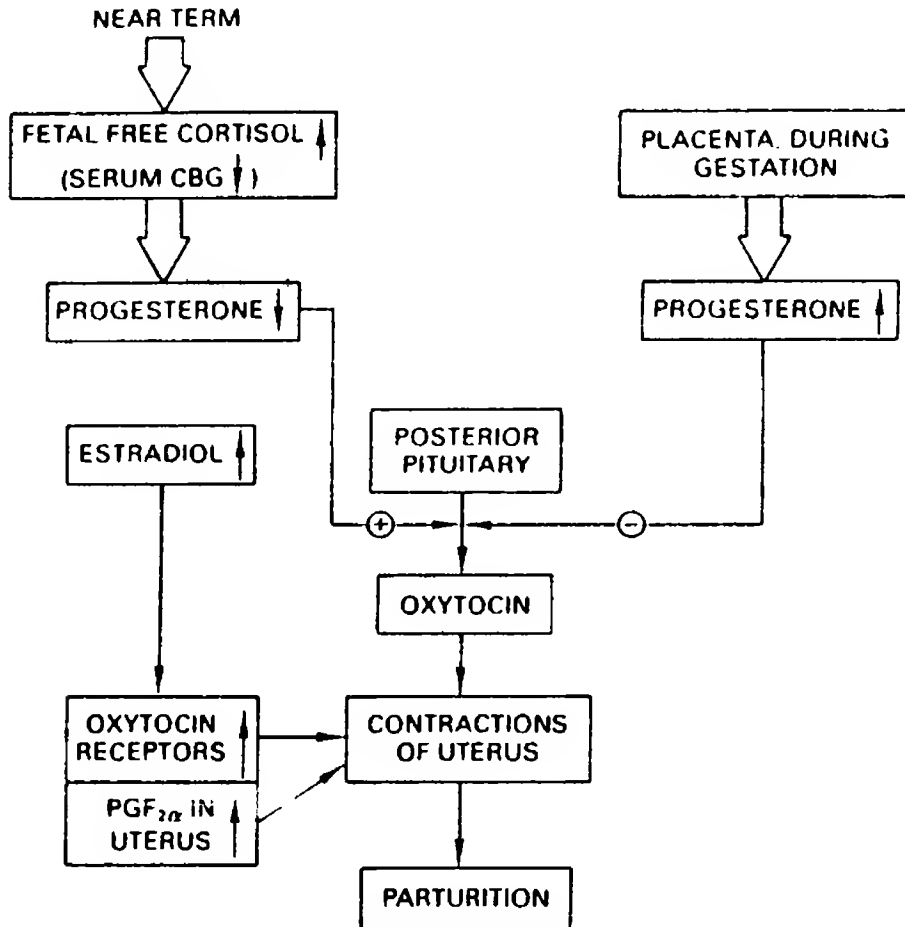
ويلخص الجدول التالي الوظائف الهرمونية في الجنين . حيث يشير السهم المتجه إلي أعلى أو إلي أسفل إلي الزيادة أو النقصان علي التوالي أما (Prob) فتعني إحتمال وال (N) كلمة (Normal)

Hormone	Neuroendocrine transducer			
	Basal secretion	Feedback control	Gland function	Tissue response
GH	↑	—	—	Prob. ↓
PRL	↑	—	—	Prob. N
ACTH	Prob. ↑	Yes	—	N
FSH-LH	Prob. ↑	Yes	—	N
TSH	Prob. ↑	Yes	—	N
AVP	N	—	—	N
Cortisol	—	—	↑	N
Thyroid hormones	—	—	↑	N
Catecholamines	Prob. ↓	—	Prob. ↓	N
Insulin	—	—	↓	Prob. N
Glucagon	—	—	↓	Prob. ↓
PTH	—	—	↓	↓
Calcitonin	—	—	↑	Prob. N

وعند نهاية الثلث الثاني من فترة الحمل - يصبح معدل الإفراز القاعدي لكل هرمونات النخامية مرتفعاً ثم ينخفض هذا المعدل بعض الشيء خلال الثلث الثالث من فترة الحمل نتيجة لحدوث تأثير إغذائي عكسي سالب . ويبدأ إنتاج الكورتيزول في جنين الإنسان عند الأسبوع العاشر من الحمل حيث يزداد إنتاج الكورتيزول والـ Dehydroepiandrosterone عند حدوث التنبيه بواسطة الـ (ACTH) . وينخفض إنتاج كل من الجلوكاجون والإنسولين في الجنين . وقد يكون ذلك انعكاساً للثبات النسبي لسكر الدم في الجنين . ويؤدي الارتفاع النسبي لكالسيوم سريم الجنين إلى خفض إفراز هرمون الباراثيرويد وتشجيع إفراز هرمون الكالسيتونين . ويعتقد أيضاً قدرة كلية الجنين على إنتاج النواتج التمثيلية الثنائية الهيدروكسيل لفيتامين (D₃) (Dihydroxylated metabolites of Vit D₃) .

الولادة

تختلف موعد الولادة باختلاف أجناس الحيوانات وطول مدة الحمل في كل جنس منها . ففي الإنسان تحدث الولادة بعد الأسبوع ٣٤ : ٣٦ من الحمل . وتمثل بدء عملية الولادة ذروة أو أوج سلسلة معقدة من المظاهر الهرمونية في الأم والجنين . فعند ما يقترب موعد الولادة يصبح الجنين معرضا لارتفاع كبير جدا في مستويات الجلو كوكورتيكويدات وخاصة الكورتيزول . ويساهم في هذا الارتفاع في مستوي الكورتيزول الإنخفاض الشديد جدا في الجلوبولين المتحد بالكورتيكوستيرويد (CBG) Corticosteroid binding globulin والذي يعرف بالترانسكورتين Transcortin وذلك في سيرم الجنين ويتحد الجزء الأكبر من الكورتيزول بهذا البروتين . وتسبب الزيادة الكبيرة في الكورتيزول الحر الكثير من التغيرات في المشيمة . كما هو موضح بالشكل التخطيطي التالي الذي يناقش الأدوار المحتملة لهرمون الجلو كوكورتيكويد في الإنهاء الطبيعي للحمل .



ويتم إفراز كمية كبيرة من البروجستيرون طوال مدة الحمل والتي يكون لها تأثيرات عميقة في تطوير غدد الثدي مع إعاقه تأثير هرمون البرولاكتين في تمييز خلاياها مما يجعلها غير قادرة علي تكوين بروتينات اللبن . ولا يزال الفرض بإتحاد البروجستيرون المفرز بمستقبلات الجلو كورتيكويد الموجودة علي خلايا غدد الثدي بدلا من إتحادها بالكورتيزول ومنع نشاط مستقبلات الجلو كورتيكويد والتي تلزم بالإضافة إلي البرولاكتين لتكوين بروتينات اللبن موضع جدل حتي الآن . ويمنع البروجستيرون أيضا إفراز الأوكسيتوزين من النخامية العصبية . ويعتبر ذلك منظم هام حيث يظهر الأوكسيتوزين تأثير قوي علي الانقباضات الرحمية .

ويرتفع مستوى الكورتيزول الحر قبل الولادة نتيجة لقلة معدل إفراز البروجستيرون من المشيمة لانخفاض معدل إفراز الـ (hCG) . ويسبب الانخفاض الحاد الحادث في مستوى البروجستيرون إلي زيادة إفراز الأوكسيتوزين من النخامية العصبية . ويؤثر الكورتيزول علي المشيمة لتنبيه تكوين الإستروجين ويتلازم ذلك مع زيادة كمية البروستاجلاندين ($PGF_{2\alpha}$) من الرحم . ويزيد كل من البروستاجلاندين والإستروجين حساسية الرحم لفعل الأوكسيتوزين حيث يحدث الأوكسيتوزين المفرز من النخامية العصبية إنقباض العضلات الناعمة للرحم فيساعد علي خروج الجنين عند الولادة . لذا يعتبر الكورتيزول العامل الرئيسي لبدء الولادة . وقد يلعب الكورتيزول أيضا دورا هاما في توليد الـ Pulmonary surfactant وهي المادة اللازمة لثبات الحويصلات الرئوية ولتخزين الجليكوجين في العضلات الهيكلية والقلبية للجنين وفي الكبد . وقد تساعد هذه العملية الجنين علي تجنب الإجهاد الناتج عن قلة الأكسوجين (hypoxia) أثناء الولادة .

وعلي العموم فإنه علي الرغم من أنه لم يعرف حتي الآن وعلي وجه اليقين حقيقة التغيرات البيوكيميائية والهرمونية المرتبطة بالولادة إلا أنه قد تلعب البروستاجلاندينات التي تنتج علي سطح أغشية خلايا الغشاء الساقط القاعدي (deciduum) وإسترويدات وأوكسيتوزين الجنين بالإضافة إلي الكاتيكولامينات والأوكسيتوزين من الأم دورا رئيسيا في هذا المجال .

إدرار اللبن

LACTATION

إنه من غير الواقع فصل عملية الإدرار عن الحمل . فكل منهما مرتبط بالآخر . حيث تحدث الكثير من التغيرات الهرمونية المرتبطة بإدرار اللبن أثناء الأدوار المبكرة من الحمل . فمن الضروري - مثلا- حدوث نمو في قنوات وفصوص والحويصلات الغدية للثدي أثناء الحمل لتحقيق المقدرة علي إدرار اللبن بعد الولادة . ولقد أوضحت نتائج البحوث علي مشاركة ستة من هرمونات النخامية علي الأقل بالإضافة إلي لاكتوجين المشيمة والإستروجين والبروجسترون والجلوكوكورتيكويدات والثيوكسين والإنسيولين في بعض نواحي النمو والتطور في غدد الثدي . وسوف نتناول فيما يلي بالتفصيل تلك التغيرات التطورية وحصر التأثيرات الهرمونية الضرورية لإدرار اللبن .

يعتبر هرمون البرولاكتين الهرمون البتيدي الأساسي للإدرار الذي يفرز من النخامية الغدية . وهو عبارة عن بروتين ذو وزن جزيئي ٢٢ر٥٥٠ يتكون من سلسلة واحدة من عديد الببتيد مكونة من ١٩٨ حمضا أمينيا . ولقد سبق بيان تركيبه البنائي عند الكلام عن هرمونات النخامية الغدية . ونؤكد هنا ما سبق ذكره من وجود الكثير من التشابه التركيبي بين هرمون البرولاكتين وهرمون النمو . وتنحصر التأثيرات البيولوجية للبرولاكتين في الإناث في تضاعف وتطور ونمو التركيب الخلوي في الثدي وبالتالي فإنه يمكن غدد الثدي - بعد حدوث تنبيه مناسب - من إدرار اللبن . أما دوره في الذكر فغير معروف . وعلي العموم فيحتوي بلازما الفرد الحديث الولادة علي مستويات من البرولاكتين تفوق كثيرا أعلي مستوياته في دم الأم أثناء الحمل أو إدرار اللبن .

ولقد أظهر الإنسيولين أنه ضروري لتكامل وظيفة الضرع أثناء إدرار اللبن حيث

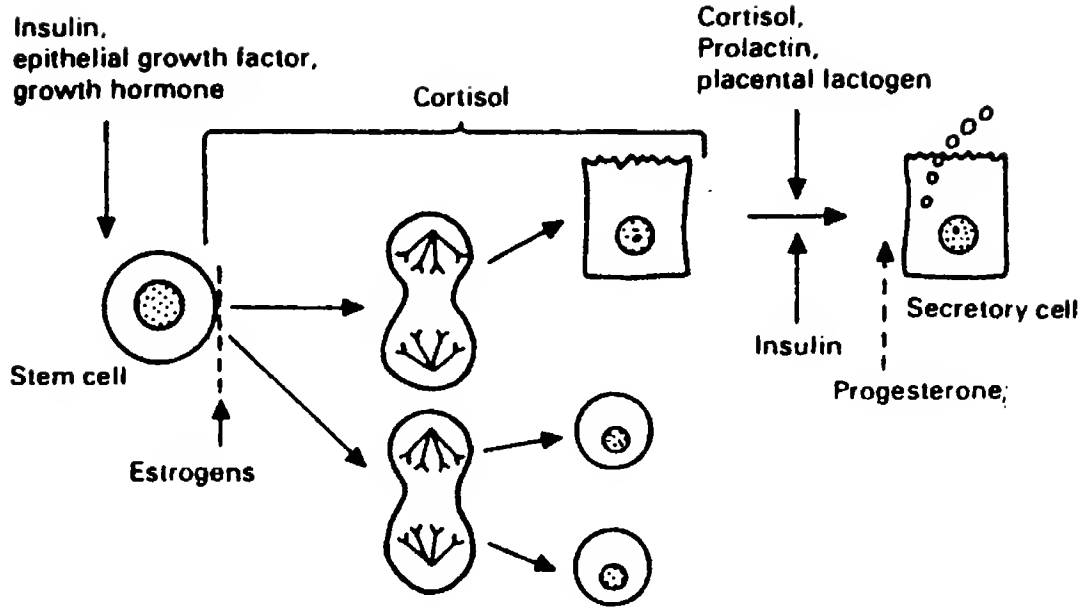
ينبه إستفادة الثدي من الجلوكوز مما يسهل عملية التكوين اللييديLipogenesis كما يعتبر هرمون الجاردرقية (PTH) ضروري أيضا للوصول إلى إدرار أمثل لللبن . حيث يؤدي نزع الجاردرقية إلى هبوط إدرار اللبن . وقد يكون هذا الهبوط نتيجة لأي من الاحتمالات الآتية أو منها مجتمعة :

- (١) لحدوث تأثيرات مباشرة علي أنسجة الضرع .
 - (٢) لحدوث تأثير خاص علي عملية تحريك الكالسيوم من العظام لإستخدامه في تكوين اللبن.
 - (٣) لحدوث تأثيرات غير مرغوب فيها علي إنتاج الـ (1,25, dihydrovitamin D₃) الذي ينظم إمتصاص الكالسيوم من الأمعاء بكميات كافية لتكوين اللبن . وبالتالي تفادي شدة فقد العظام للكالسيوم نتيجة لإستخدامه في تكوين اللبن .
- ويعتقد أن هرمون الدرقية هام للإفراز الطبيعي للبن . فترتبط ظاهرة سيلان اللبن (galactorrhea) بالحيوانات ذات الدرقية المنخفضة النشاط (hypothyroided) .
- ولا يعتبر أي من الإستروجين أو البروجستيرون ضروريا لتكوين أو إدرار اللبن فلا يؤدي نزع البويضات إلى تقليل أو إيقاف إدرار اللبن .
- وتظهر الهرمونات الإستيرويدية لغدة فوق الكلية أهمية خاصة لبدء تكوين وإفراز اللبن وإستمرار عملية الإدرار.

التنظيم الهرموني لتطور الثدي :

Hormonal regulation of the mammary gland development:

لقد أجريت العديد من الدراسات المكثفة لدراسة التنظيم الهرموني لنمو وتطور الضرع . وتشمل الهرمونات اللازمة لنمو ونضج الغدد اللبنية ثلاثة هرمونات هي البرولاكتين والإنسيولين والكورتيزول . وفيما يلي نوضح تأثيرات البرولاكتين علي تطور وتنظيم الخلايا الإفرازية للثدي :



ويوضح الشكل السابق خطوات تطور الخلايا المفردة للبلن من الخلايا الطليعية الأساسية Stem precursors ويمكن تقسيم تلك الخطوات إلى مرحلتين هما مرحلة التضاعف أو الإنقسام (Proliferation phase) ثم مرحلة التميز أو التطور (differentiative phase) .

أولاً : طور التضاعف أو الإنقسام Proliferation phase :

تنقسم الخلية الأساسية (الجزعية) Stem cells إلى خلايا طليعية Precursors أو أي نوع آخر من الخلايا . وتقع هذه المرحلة تحت التأثير المنظم للإنسولين وعامل النمو للبشرة المسمى (Epidermal Growth Factor EGF) وهرمون النمو حيث تعمل كل هذه الهرمونات على تشجيع عملية الإنقسام . وقد يساعد البرولاكتين على زيادة حساسية الخلايا الأساسية لفعل هرمون الإنسولين . كما قد يعمل كعامل مساعد لعملية الإنقسام الخلوي . ويعمل البرولاكتين كذلك على زيادة تكوين مستقبلاته على الخلايا كما قد يزيد من مستوى البروتينات المرتبطة بالـ (cAMP) في السائل السيتوبلازمي للخلايا . وينظم الثيروكسين كمية

البرولاكتين المتاحة لخلايا الثدي . ولما كان كل من الـ (TSH) والبرولاكتين يقعان تحت التأثير المنظم لهرمون الـ (TRH) المفرز من الهيبوثالاماس والذي يتأثر عكسيا بمستوي هرمون الدرقية في الدم فإنه تنخفض الإشارة المنبهة لإفراز كل من البرولاكتين والـ (TSH) بزيادة إفراز الثيروكسين . وعليه فلمستوي هرمونات الدرقية في الأنثى أهمية كبيرة في تحديد كمية البرولاكتين المفرزة .

ثانيا : طور التميز الخلوي Differentiative Phase :

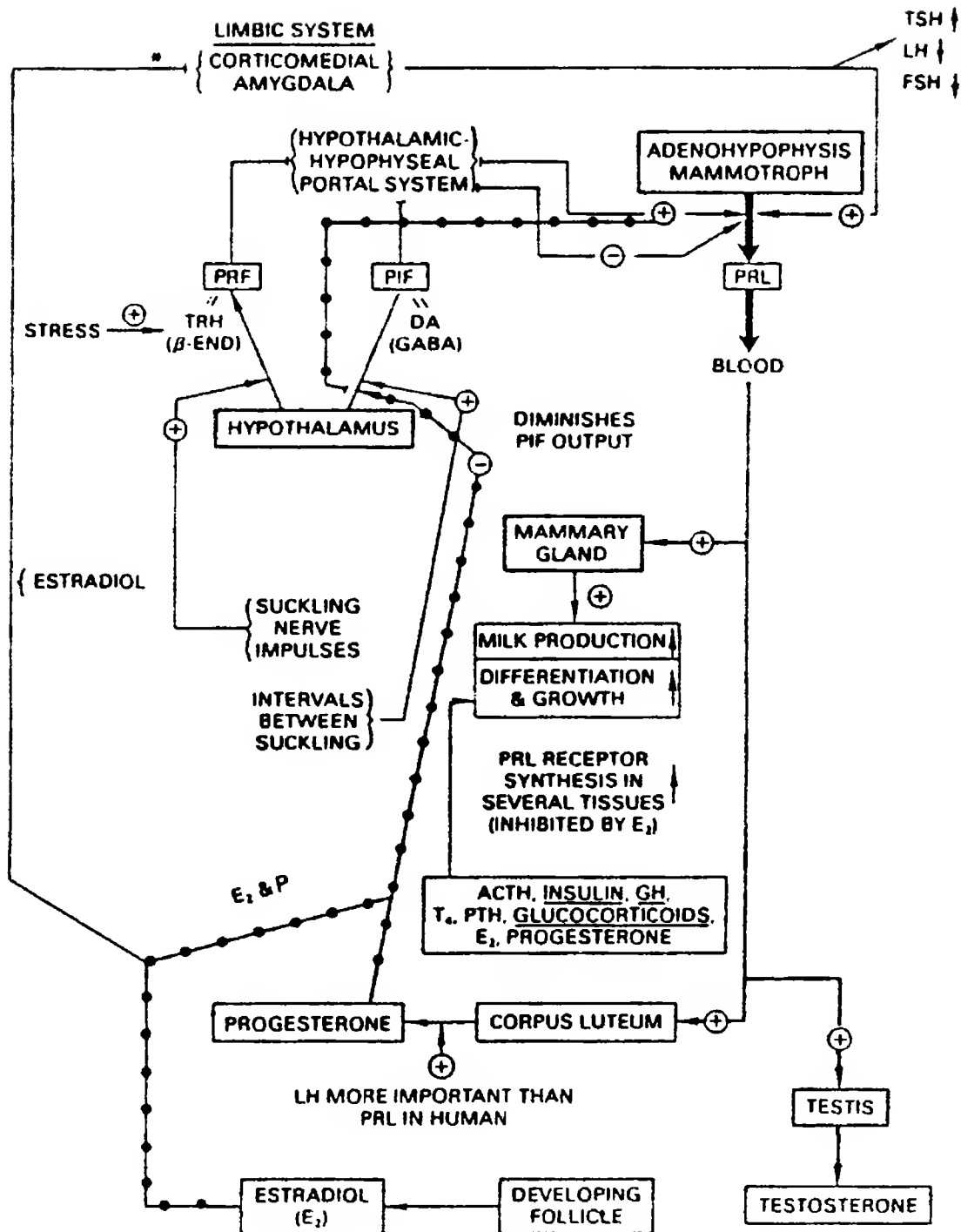
تلعب العديد من الهرمونات مثل البرولاكتين والإنسيولين والجلوكوكورتيكويدات (Hydrocortisone = Cortisol) دورا في هذا الطور . ولقد أمكن ظهور الخلايا الإفرازية في الثدي حتي في غياب البرولاكتين غير أنه لا تكون هذه الخلايا غير قادرة علي إنتاج مكونات اللبن . وقد تقع الأحماض النووية (mRNAs) الخاصة بالتخليق الحيوي لبروتينات اللبن تحت التأثير المنظم للبرولاكتين . غير أنه قد يكون للكورتيزون دورا في هذا الشأن . فقد يكون لازما لعمل البرولاكتين في المساعدة علي تكوين تلك الأحماض النووية (mRNAs) المكونة لبروتينات اللبن. فإذا كانت الجلوكوكورتيكويدات لازمة لتكوين بروتينات اللبن علي هذا النحو فإن المرء لا يمكن أن يصل إلي تفسير مقنع لطبيعة تأثير المستوي العالي من هرمون البروجستيرون أثناء الحمل في منع تكوين اللبن أثناء الحمل . ولما كان البروجستيرون منافس قوي للجلوكوكورتيكويدات في مستقبلاتها علي حدر الخلايا المستهدفة . فإن المستوي العالي من البروجستيرون أثناء الحمل يعمل علي زيادة شدة هذه المنافسة حيث يشغل البروجستيرون معظم مستقبلات الجلوكوكورتيكويدات. غير أنه ينخفض مستوي البروجستيرون المفرز من المشيمة إختفاضا شديدا عند نهاية الحمل وبذا تصبح مستقبلات الجلوكوكورتيكويدات شاغرة بدرجة تسمح للكورتيزول من الارتباط بها مما يؤدي إلي تنبيه إفراز البرولاكتين الذي يعمل علي تكوين الأحماض النووية (mRNAs) الخاصة

بتكوين بروتينات اللبن .

ونود أن نؤكد أهمية التأثيرات الخاصة بالإستروجين والبروجستينات في تنبيه تطور الغدد اللبنية . فيعمل الإسترايول علي تنبيه تطور القنوات اللبنية كما يعمل علي خفض الدوبامين والذي يعتقد أنه عامل تثبيط البرولاكتين (PIF) بينما يعمل البروجسترون علي تنبيه تطور الحويصلات الغدية في الثدي بالإضافة إلي خفضة لمستوي الـ (PIF) . وعليه فعلي الرغم من إفراز البرولاكتين أثناء الحمل وتطور الغدد اللبنية إلا أنها تصبح غير قادرة علي تكوين اللبن نظرا لارتفاع مستوى البروجسترون الذي يمنع إرتباط الجلو كوكورتيكويدات بمستقبلاتها الموجودة علي حدر الخلايا اللبنية الإفرازية .

ويوضح الشكل التالي تنظيم إفراز البرولاكتين من النخامية الغدية مع ملخص

لتأثيراته البيولوجية . ولقد أوضحنا الفعل المنبه بالرمز (+) والفعل المثبط بالرمز (-)



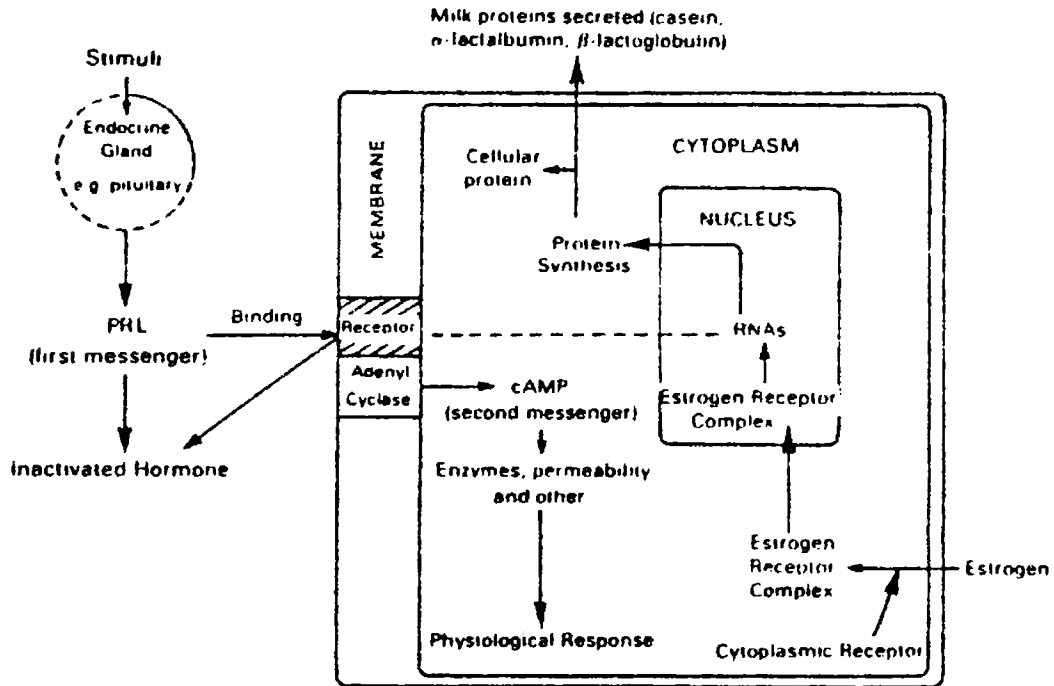
التنظيم الهرموني لإفراز اللبن

Hormonal Regulation of Lactation

التأثيرات على بروتينات اللبن : Effects on Milk Proteins

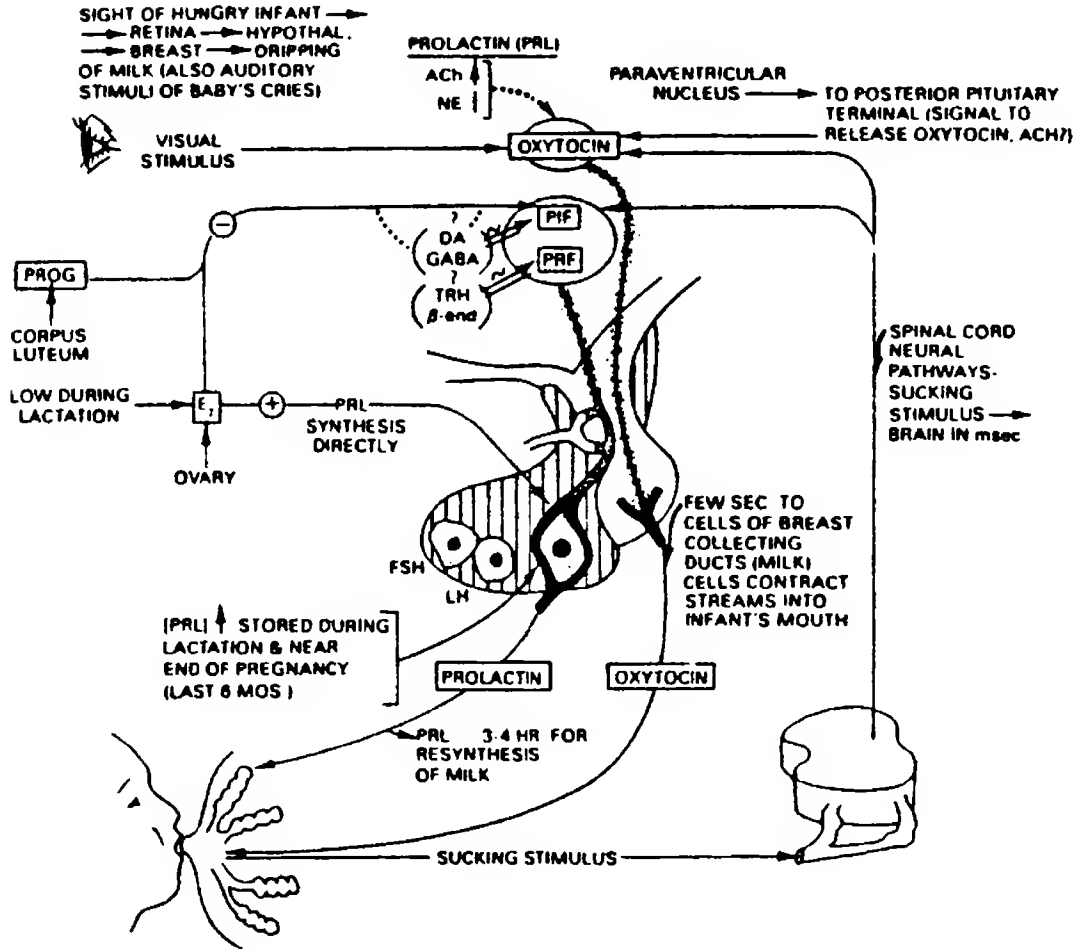
يسود الاعتقاد - بصفة عامة - علي إحتواء جدر خلايا الثديي المكونة لبروتينات اللبن علي مستقبلات خاصة هرمون اليرولاكتين . إلا أنه لم يمكن حتي الآن إثبات وجود تأثير تنبيهي لليرولاكتين علي إنزيم الأدينيل سيكلاز (Adenyl cyclases) . إلا أنه ثبت حدوث تنشيط لنواة الخلية الثديية الإفرازية يؤدي إلي زيادة معدل تكوين الأحماض النووية (mRNAs) الخاصة بتكوين بروتينات اللبن والتي تشمل الكازين وألفا لاكت ألبومين - (α Lactalbumin) والبيتا لاكتوجلوبولين (β - Lactoglobulin)

والشكل التالي يمثل النموذج المقترح لتأثيرات اليرولاكتين والإستروجين علي تكوينات بروتينات اللبن في الخلايا الثديية الإفرازية .



تأثير الرضاعة علي معدل إفراز البرولاكتين :

يمكن تلخيص التنظيم الهرموني العصبي للرضاعة وإدارة اللبن بالرسم التالي :



وفي هذا الشكل يتبين إفراز البرولاكتين من خلايا الـ (Mammotrope) الموجودة

في النخامية الغدية نتيجة لإفراز زوج من العوامل من الهيبوثالاماس :

الأول عامل إفراز البرولاكتين (PRL) Prolactin Releasing Factor والذي قد

يكون مشابها لهرمون إفراز الهرمون المنبه للدرقية (TRH) حيث يسبب الـ (TRH) إفراز

البرولاكتين من خلايا الـ (Mammotrope) الموجودة في النخامية الغدية .

والثاني عامل تثبيط البرولاكتين (PIF) والذي يرتبط بالدوبامين (Dopamin (DA) أو قد يكون مطابقا له حيث يقوم بتثبيط إفراز البرولاكتين .

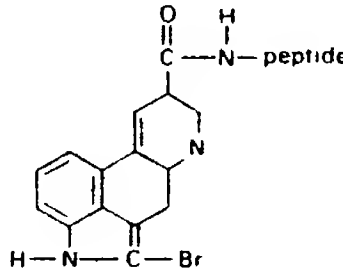
بالإضافة إلى وجود بعض الهرمونات الأخرى التي تؤثر أو تحور من معدل إفراز البرولاكتين إما عن طريق تحوير تأثير عامل إفرازه من الهيبوثالاماس أو عن طريق تأثيرها المباشر على النخامية الغدية . فيعمل البروجسترون والإستروجين على تثبيط الدوبامين (عامل تثبيط البرولاكتين) وبالتالي يزيد معدل إفراز البرولاكتين . ويؤثر الإستراديول مباشرة على خلايا الـ Mammotrope لإحداث إفراز البرولاكتين . ويفرز الببتا إندورفين (β - endorphin) في حالات الإجهاد عن طريق هرمون الـ (β - LPH) في خلايا الـ Corticotrope في النخامية الغدية والذي يعمل على إفراز البرولاكتين من الـ Mammotrope . أما الكورتيزول (هرمون الإجهاد) فيؤثر عكسيا على الـ Mammotrope لتثبيط إفراز البرولاكتين .

وتسيطر الإشارات الصادرة من النبضات العصبية الناتجة من الرضاعة حيث تنتقل عن طريق العمود الفقري لتصل إلى المخ في فترة من الزمن مثل المللي دقيقة (millisecond) إذا حاز التعبير حيث يسبب إفراز سريع لعامل إفراز البرولاكتين (PRF) أو الـ (TRH) والذي يؤثر بدوره على خلايا الـ Mammotrope لإفراز البرولاكتين . ويمكن إحداث ذلك عن طريق الخلايا العصبية المفرزة للسيراتونين (Seratnergic neurons) أو تنبيه الخلايا العصبية المفرزة للببتا إندورفين (β -Endorphinergic neurons) والتي يمكن لها أيضا من إحداث إفراز للبرولاكتين .

كما يمثل الشكل السابق أهم التأثيرات التنبيهية للرضاعة . حيث تعمل الرضاعة على زيادة معدل إفراز البرولاكتين في الدورة الدموية في أقل من دقائق معدودة ويسمى هذه الفترة بمرحلة الإفراغ النخامي للبرولاكتين (Pituitary depletion stage) وتتوقف كمية المفرز من البرولاكتين في هذه الفترة على طول مدة الرضاعة السابقة . يفرز البرولاكتين في الدورة

الدموية بعد فترة التحضير بمعدل ثابت دقيقة بدقيقة غير متأثرة بطول فترة الرضاعة السابقة ويستمر هذا المعدل الإفرازي ثابتا حتي تنتهي كمية البرولاكتين في النخامية الغدية . ويعمل عامل تثبيط البرولاكتين (PIF) - والذي يزداد إفرازه ما بين الرضعات - علي تثبيط إفراز البرولاكتين في أثناء فترات توقف الرضاعة .

هذا ويعمل البروموكريبتين Bromocriptin أو الـ 2 brome - α - ergocryptine (وهو مركب دوائي) كعامل مثبط للبرولاكتين يستخدم في الأوساط الطبية العلاجية والبحثية ويقلل هذا المستحضر من معدل تخليق هرمون البرولاكتين بالإضافة إلي زيادة معدل تحلله . وفيما يلي التركيب الكيميائي البنائي للبروموكريبتين :



ويستعمل هذا المستحضر أيضا لإيقاف إنتاج اللبن أثناء الفطام . كما يمنع هذا المستحضر تطور مرض التهاب الضرع والالتهابات الناتجة عن الإصابات الميكروبية للضرع . كما يستخدم هذا المستحضر تجريبيا لمعرفة إمكانية إيقاف النمو السرطانية في الضرع والتي تسبب من زيادة معدل إفراز البرولاكتين . ولقد قام المؤلف بإجراء تجارب علي إمكانية استخدام هذا العقار لكسر فترات الراحة بين دورات الشبق وعلاج التفويت في الأغنام وثبت نجاح هذا العقار في هذا الصدد .

هرمونات الكلية Hormones of the Kidney

مقدمة :

تلعب الكلي دورا ضروريا لحفظ حياة الكائنات الراقية ليس من حيث أهميتها في حفظ درجة ثبات العديد من مكونات السائل البين الخلوي والتخلص من نواتج التمثيل الغذائي النيتروجينية الضارة فحسب بل من حيث كونها عضو أو غدة صماء أيضا . فالكلي من الوجهة الهرمونية مصدرا لتكوين الرنين (renin) - وهو إنزيم ذو نشاط محلل للبروتين (Proteolytic enzyme) يؤثر علي بروتين البلازما (α_2 - globulin) لإنتاج موسعات شريانية هرمونية (Hormonal angiotensins) والتي تؤثر بدورها علي قشرة غدة فوق الكلية لتنبيه تخليق وإفراز الألدوستيرون - بالإضافة إلي الهرمونات التالية :

- ١) Erythropoietin وهو هرمون بيتيدي لازم لتكوين كرات الدم الحمراء (Erythropoiesis) في نخاع العظام .
 - ٢) 1,25, dihydroxy - vitamin D₃ وهي الصورة الهرمونية النشطة لفيتامين (D) اللازمة لحفظ الثبات الذاتي للكالسيوم في الجسم .
 - ٣) Kallikreins وهي مجموعة من إنزيمات البروتياز سيرين (Serine proteases) ذات التركيب الكيميائي ($\text{CH}_2\text{OHCHNH}_2\text{COOH}$) والتي تعمل علي بروتينات الدم لتكون الـ (Bradykinin) وهو موسع فعال للأوعية الدموية (Potent Vasodilator) .
- وتعمل الكلي - بالإضافة إلي ذلك - كعضو مستهدف للعديد من التأثيرات الهرمونية . والجدول التالي يلخص النواحي الهرمونية للكلي سواء كغدة صماء مفرزة لبعض الهرمونات أو كعضو مستهدف لبعض الهرمونات الأخرى .

هرمون الكلي	الأعضاء الأساسية المستهدفة	تأثيراتها
Erythropoietin 1,25-dihydroxyvitamin _D ₃ إنزيم الرينين (Renin) Prekallikreins البروستا-لاندينات	نخاع العظام الأمعاء - العظام - الكلي الدم لتنظيم تكوين الموسعات الشريانية الهرمونية Angiotensin بروتين globulin 2 α في السرم الكلي	تنبيه تكوين الكرات الحمراء حفظ الثبات الذاتي للكالسيوم تنظيم إنتاج الألدوستيرون من قشرة غدة فوق الكلية . إنتاج الكينينات (Kinins) مثل Pradykinin وهي موسعات فعالة للشرايين. جهاز مجاورات للكيينات الكلوية Juxtaglomerular

* الرينين يعتبر إنزيم من الناحية التكنيكية ولا يعتبر هرمون من الوجهة الكلاسيكية أو من حيث التعريف الحديث للهرمون .

أما الهرمونات التي تؤثر علي الكلي فهي :

(١) الألدوستيرون (Aldosterone) (٢) 1,25,dihydroxy - vitamin D₃

(٣) عامل الـ Atrial natriuretic factor (ANF) or Atriopeptin

(٤) الفازوبرسين (Vasopressin) (٥) البروستاجلاندينات (Prostaglandins)

(٦) الكورتيزول (Cortisol) (٧) الثيروكسين (Thyroxin)

(٨) الإنسولين (Insulin) (٩) الجلوكاجون (Glucagon)

(١٠) الكاتيكولامينات (Catecholamins) وتشمل الإبينفرين والنورإبينفرين

ولقد عرف J. Peters عام ١٨٣٥ الوظيفة الفسيولوجية للكلي بأنها تعمل كأحد الحراس النهائيين (ultimate guardians) لمكونات البيئة الداخلية . ومن هذه الوجهة تشغل الكلي مكانا فريدا في سلسلة العمليات الفسيولوجية بجسم الكائن الحي في كونها تعمل كعضو نهائي أو أخير للتعريف بمستوي الماء والمكونات الإلكتروليتية بالإضافة إلى العديد من المركبات العضوية ذات الأوزان الجزيئية الصغيرة في الجسم وحفظ تلك المستويات ثابتة . كما تلعب الكلي - بالإضافة إلى ذلك - دورا فسيولوجيا هاما للحفاظ على الإتنان الحامضي القلوي (Acid-base balance) الملائم . لذا فإنه ليس بمستغرب أن تكون الكلي مصدرا لإنتاج العديد من الهرمونات بالإضافة إلى كونها هدفا للعديد من التأثيرات الهرمونية الأخرى . ولعل التكوين التشريحي والخلوي للكلي هو الذي يعطي لها القدرة التنظيمية في الجسم على إنتاج هرموناتها بالإضافة إلى تنظيم الاستجابات البيولوجية للعديد من الهرمونات المؤثرة على درجة الثبات الذاتي للإلكتروليتات في الجسم .

العلاقات المورفولوجية - التشريحية - الخلوية - الفسيولوجية للكلي :

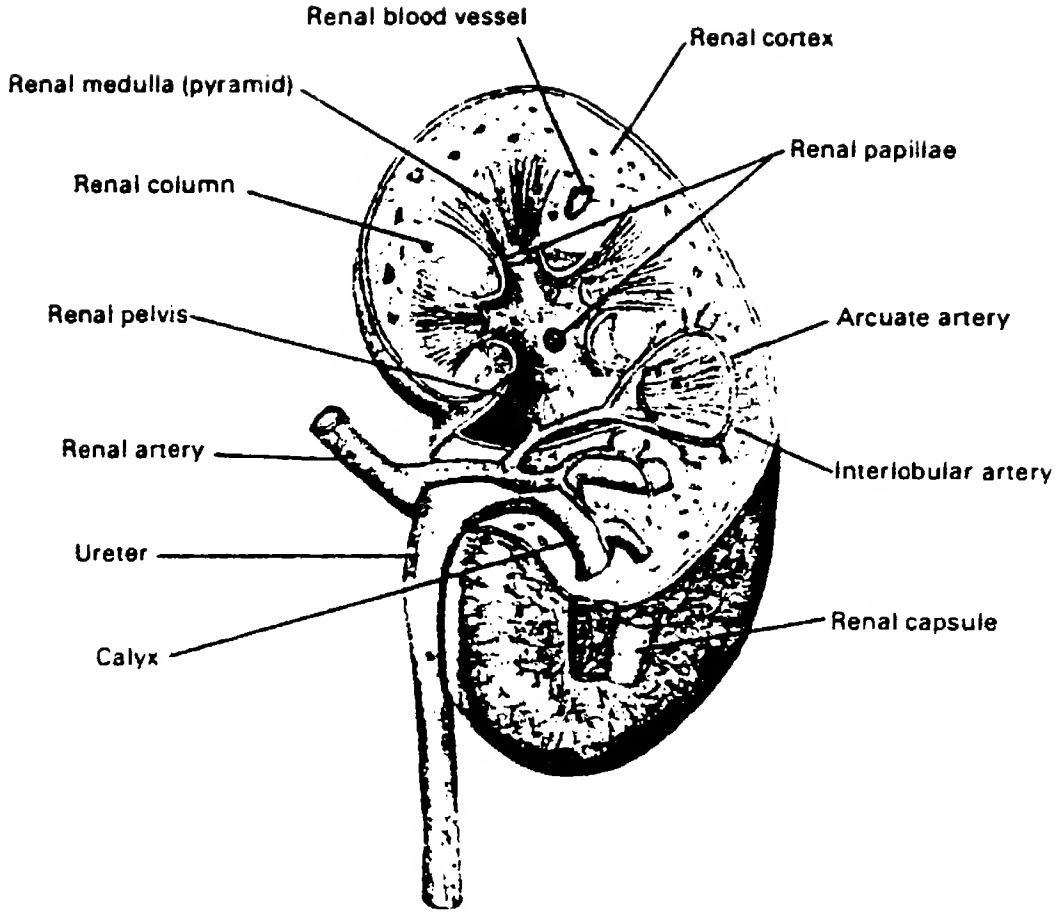
(١) التركيب العام Gross structure :

تقع الكليتان - داخل غلاف ليفي - داخل التجويف البطني متخذة شكل حبة الفاصوليا . وتوجد تجويف أو نفرة (hilus) عند الجزء الوسطي من الحافة المحدبة للكلي تحتوي على كل الأوعية الدموية والأعصاب الخاصة بالكلي بالإضافة إلى الحالب .

ويوضح الشكل التالي قطاعا عرضيا في كلية الإنسان حيث يوجد ثلاثة مناطق هي :

(١) حوض الكلية (Renal Pelvis) (٢) قشرة الكلية (Renal Cortex)

(٣) نخاع الكلية (Renal Medulla)



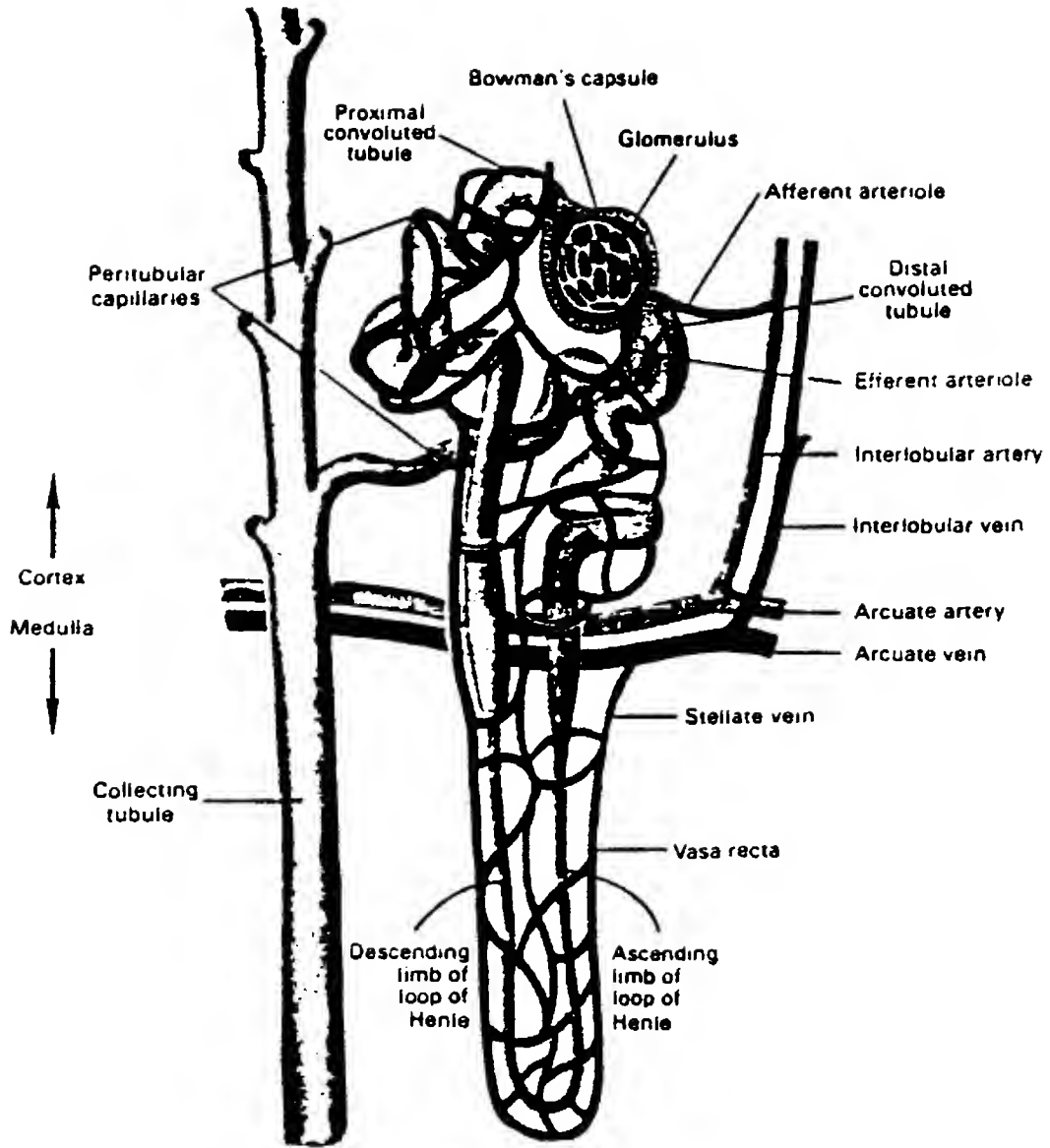
ويتجمع البول من جميع مناطق الكلية في حوض الكلية الذي يتصل بالنهاية العلوية للحالب . أما نخاع الكلية فيكون الجزء الداخلي من الكلية ويتكون من كتل كلوية هرمية تسمى (بالـ pyramids) . أما قشرة الكلية فهي الجزء الخارجي منها .

التركيب الميكروسكوبي Microscopic structure :

يعتبر النفرون (Nephron) الوحدة الوظيفية الأساسية في الكلية . وهي الوحدة التشريحية المسؤولة عن تكوين البول كنتيجة لترشيحه من الدم وما يستتبع ذلك من إعادة الامتصاص والإفراز الاختياري لمكونات البول الراشح وتكوين البول علي صورته النهائية .

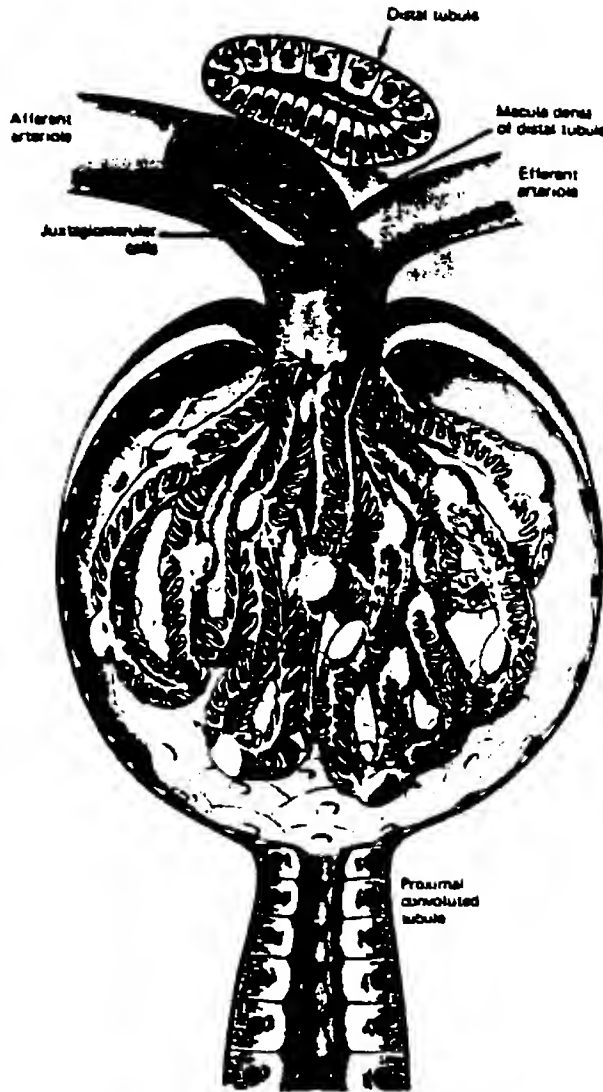
ويصور الشكل التالي رسماً تخطيطياً للوحدة البولية (النفرون Nephron) والجهاز

الوعائي الدموي المتصل بها :



وتتكون كل وحدة بولية من أنيبات كلوية (Renal tubule) توجد أساسا في نخاع الكلية والكربة الكلوية (Renal corpuscle) والتي تقع في قشرة الكلية وتتكون من الكبيبة (glomerulus) محاطة بمحفظة (capsule) تعرف بمحفظة بومان (Bowman's capsule) . والشكل التالي يمثل قطاعا عرضيا في الكربة الكلوية . ويبين الجزء العلوي منها الوعائين الوارد (afferent) والصادر (efferent) والبقعة الكثيفة (macula densa) . ويلاحظ في الشكل

خلايا مجاورات الكريات الكلوية (Juxtaglomerular cells) الموجودة على جدار الوعاء الوارد
ونعطي الخلايا القدمية (Podocytes) الأوعية الدموية في الكرية الكلوية والتي تقع أنويتها على
سطح الخلية . ويمكن مشاهدة زوائد هذه الخلايا . لاحظ خلايا الطبقة الجدارية لمحفظة بومان .
ويبين الجزء السفلي من الرسم الأنبيبة الملتفة القريبة (Proximal convoluted tubule) .



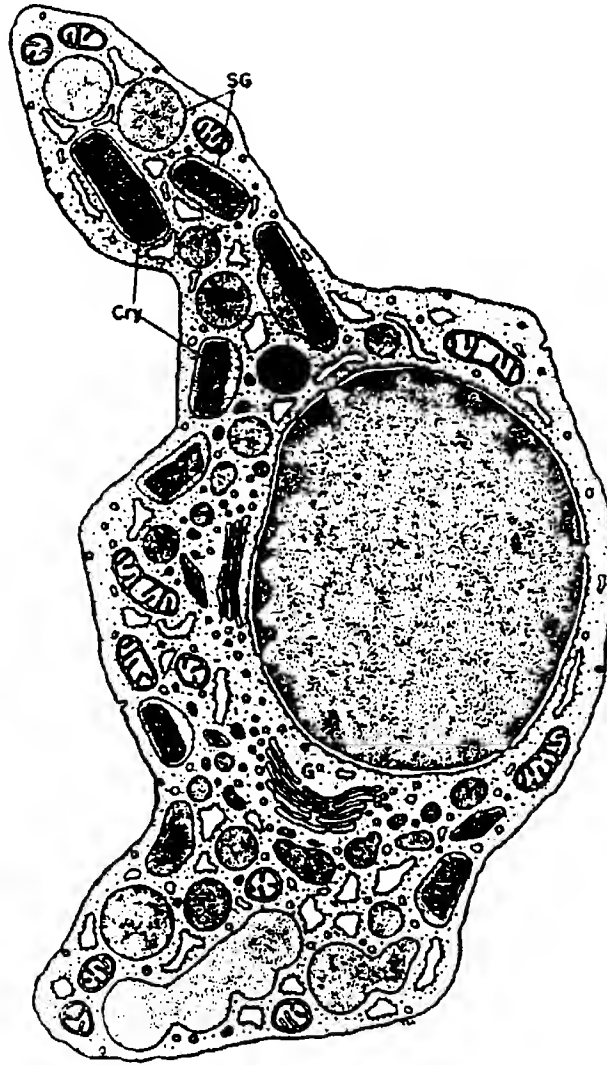
والكرية الكلوية تركيب عالي الكفاءة يحتوي علي مجموعة من الأوعية الدموية تقع بين شريانيين ويسمي الوعاء الدموي الذي ينقل الدم إلى الكرية بالوعاء الوارد (afferent arteriole) وينقسم إلى ٤٠:٦٠ عروة أو أنشودة (Loop) وعائية تتحد بدورها مرة أخرى مكونة طريق خارج للدم يعرف بالوعاء الصادر (efferent arteriole) . يتفرع الوعاء الصادر مكونا شبكة من الأوعية تحيط بالأنبيبة الكلوية . ويرتبط بخلايا الوعاء الصادر عنقود من الخلايا يعرف باسم خلايا مجاورات الكريات الكلوية (Juxtaglomerular cells) ويرمز لها إختصارا باسم (JG cells) وتعتبر تلك الخلايا مصدر إنتاج إنزيم الرينين .

وتكون محفظة بومان (Bowman's capsule) بداية الأنبيبة الكلوية . ويوجد في هذه المحفظة خلايا متخصصة تعرف بالخلايا القدية (Podocytes) تكون ثقبوب بأبعاد حزبية تمكنها من تحجيم أو منع مرور المركبات ذات الجزيئات الكبيرة من الدم إلى الكرية الكلوية وبالتالي لا تنفذ إلا المركبات ذات الجزيئات الصغيرة أثناء عملية الترشيح .

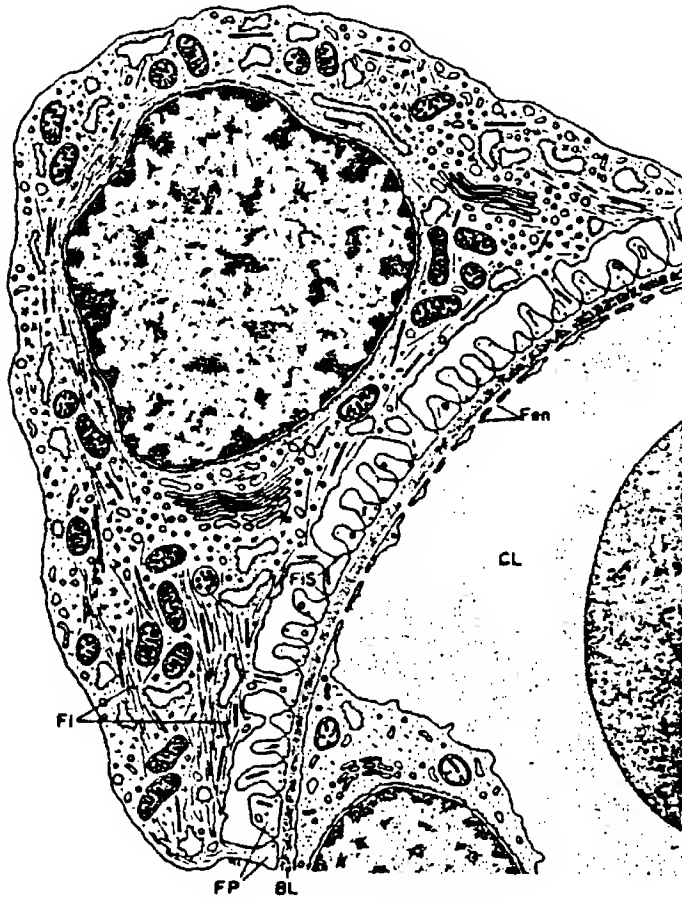
وتتكون الأنبيبة الكلوية من الجزء الملفف القريب Proximal convoluted tubule والجزء القاعدي distal tubule وإغشاء هنلي Loop of henle . بالإضافة إلى التفرغات الوعائية التي تلف حولها . ويتصل الجزء القاعدي لكل أنبيبة كلوية بالوعاء الوارد لكريتها وتسمي نقطة الإتصال بينها وبين كرتها بالبقعة الكثيفة Macula densa والتي تتداخل مع خلايا مجاورات الكريات الكلوية (Juxtaglomerular cells) . وعليه فيسمح هذا التخصص التشريحي بحدوث الإتصال الفسيولوجي التمثيلي الهرموني بين الأنبيبة البعيدة المحتوية علي البول الخارج والشريان الوارد المحتوي علي الدم الداخلى إلى الكرية الكلوية لترشيحه .

وتصب الأنبيبة الملففة البعيدة في فرع من القنوات المجمعة Collecting ducts والتي تصب بدورها في القناة المجمعة الرئيسية المتصلة بشبكة الحلمات الكلوية Renal papillae التي تمر خلال الأهرامات الكلوية إلى حوض الكلي .

ويعمل الشكل التالي خلية مجاورات الكريات الكلوية (Juxtaglomerular cells) التي تقع عند مصب الوعاء الوارد قبل دخوله إلى الكرية الكلوية مباشرة . وتعتبر هذه الخلايا مصدر إفراز إنزيم الرينين . لاحظ أن الخلية غير منتظمة الشكل إلى حد كبير وتحتوي على كريات إفرازية (SG) وتركيبات بللورية داخلية (cry) .



أما الشكل التالي فيمثل الخلية الطلائية للكروية الكلوية (Glomerular epithelial cell) والأوعية الشعرية (capillary). (BL) الصفيحة القاعدية - (CI) التحوييف الشعري - (Fen) الثغور أو الفتحات - (FP) الزوائد القدمية الثانوية أو الـ Pedicals - (FL) الأسواط. ويرشيع السائل القادم من أوعية الكروية الكلوية خلال المسافة المحيطة بمحفظة بومان لذا يجب أن يمر هذا السائل خلال فتحات الترشيح المحصورة بين الزوائد القدمية لخلايا الـ Podocytes.



وفيما يلي نورد أشكالا توضح مقارنة بين تركيب خلايا الأجزاء المختلفة من الأنبيبة الكلوية وخلية القناة الجامعة .

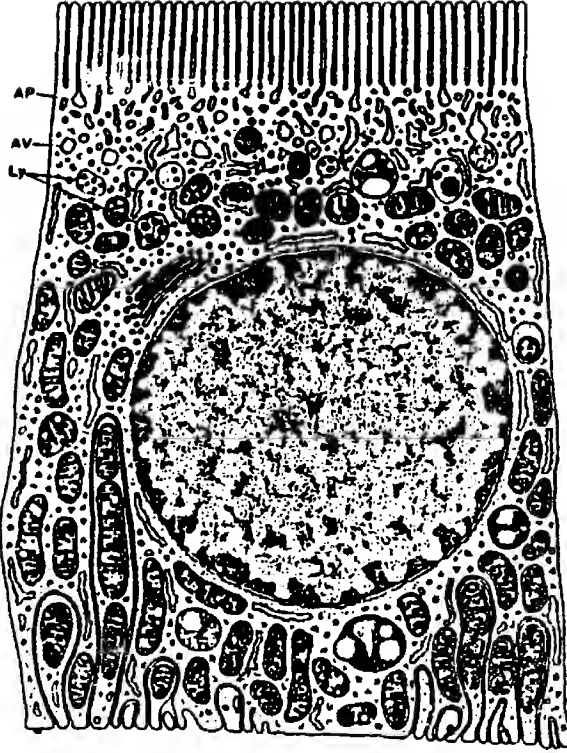
(A) خلية طلائية للأنبيبة الملتفة القريبة (proximal tubule epithelial cell) والتي تحتوي سطحها القمي علي حلقات دقيقة (microvilli) ويمتلئ سيتوبلازمها بالميتوكوندريا المستطيلة . وتحتوي الخلية علي ثقب قمي (AP) (Apical Pits) وفراغات قمية (AV) أي Apical Vesicles وليزوسومات (Ly) .

(B) خلية طلائية لإنحناء هنلي (Epithelial cell of loop of Henle) لاحظ العدد الغير كثيف من الحلقات الدقيقة التي تختلف في الطول والواقعة علي حافة سطح الخلية .

(C) خلية طلائية للأنبيبة الملتفة البعيدة (Distal tubule epithelial cell) لاحظ تعدد الحواف والأعداد الكبيرة من الميتوكوندريا المستطيلة (M) ووجود فراغات (V) . وقد يكون ذلك ضروريا للخلية لإنتاج الطاقة اللازمة للإنتقال الأيوني .

(D) خلية طلائية للقناة الجامعة (Collecting duct epithelial cell) والتي يختلف شكلها بين المكعبي والعمادي .

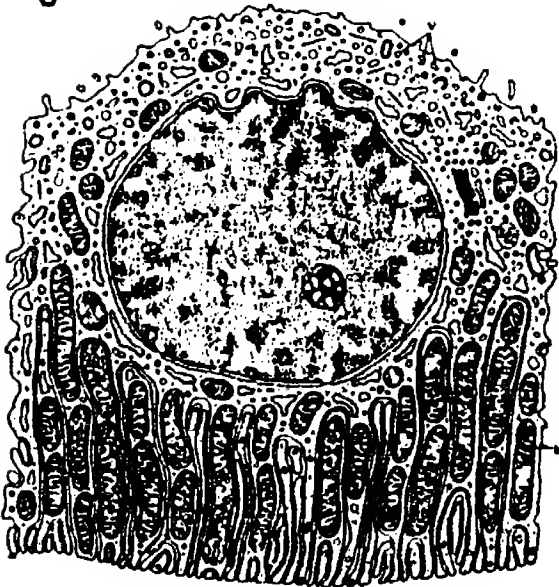
A



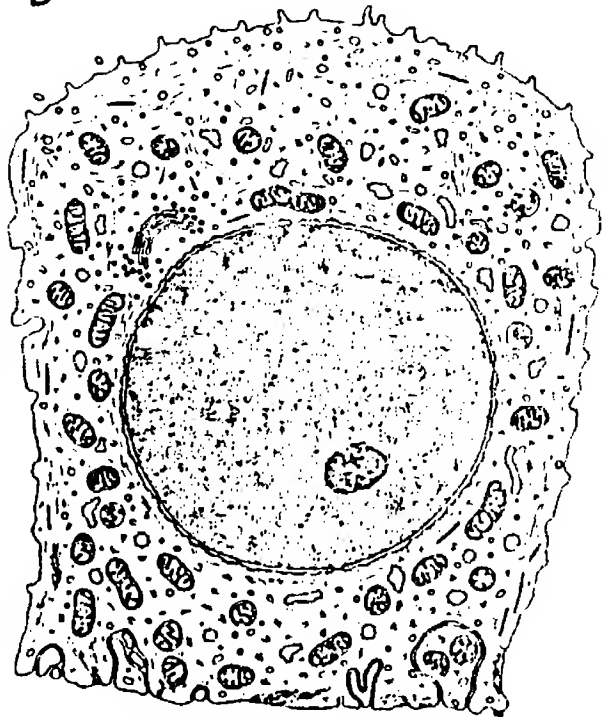
B



C



D



العمليات الفسيولوجية في الكلية :

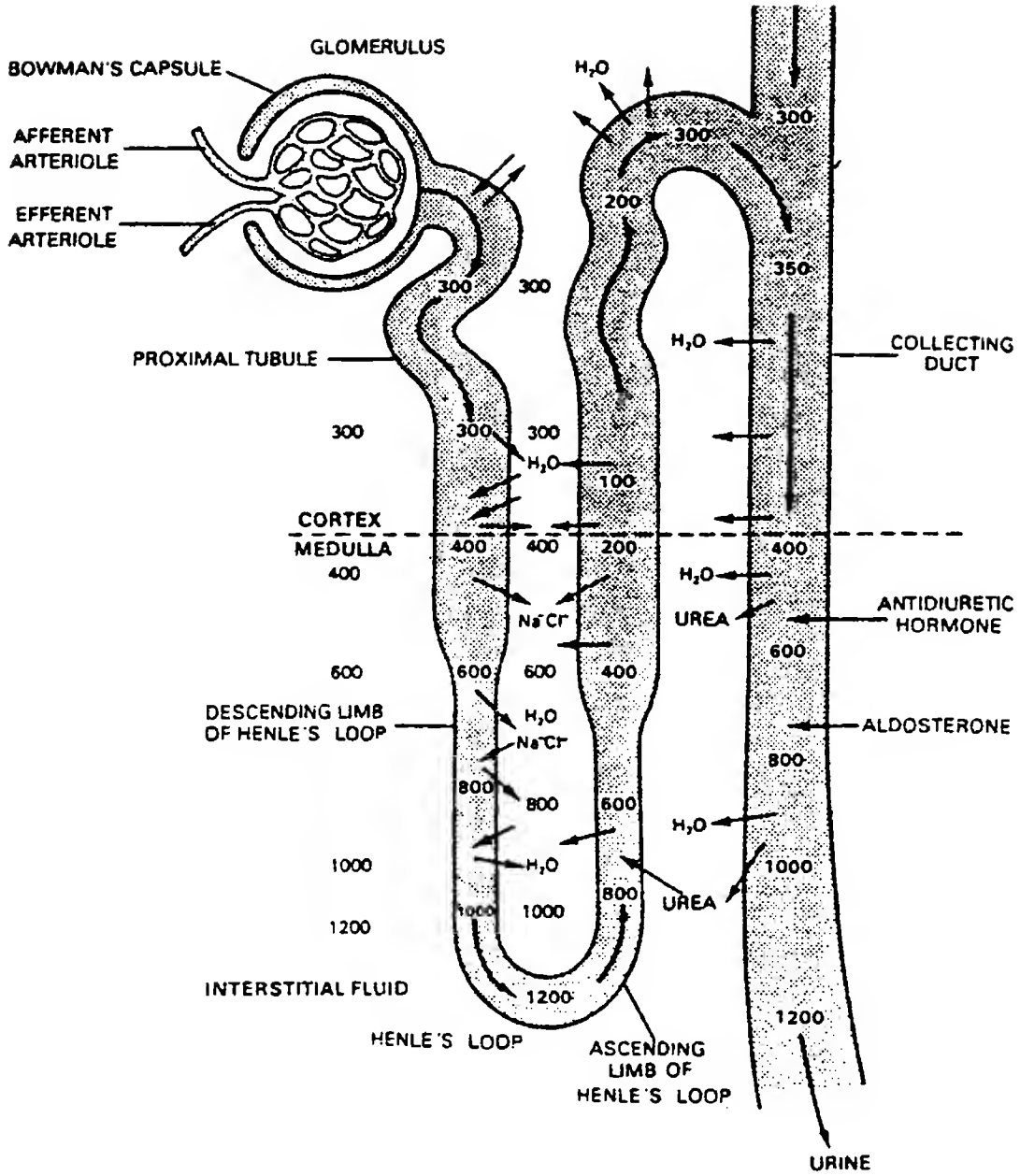
تعتبر الكلية العضو الأساسي المسئول عن تحقيق الثبات الذاتي للعديد من الإلكتروليتات بالإضافة إلى حفظ ماء الجسم . وتؤدي الكلية وظيفتها في إحداث الثبات الذاتي عن طريق :

- (١) الترشيح الاختياري من الكريات الكلوية والذي ينظمه إرتفاع ضغط الدم فيها .
- (٢) الإفراز من خلال الأنبيبات الكلوية القريبة .
- (٣) إعادة الامتصاص من خلال الأنبيبات الكلوية البعيدة .

وتعمل كل هذه العمليات مجتمعة علي تنظيم تركيز نواتج التمثيل الغذائي - الضغط الأسموزي - والتركيب الأيوني - وحجم سوائل الجسم المختلفة والتي يطلق عليها البيئة الداخلية (internal environment) للكائن الحي .

• يمثل الشكل التالي رسماً تخطيطياً للتركيب الحقيقي للوحدة البولية المعروفة بالنيفرون (nephron) موضحاً علي أجزائها المختلفة أماكن إعادة امتصاص مختلف الأيونات.

ويعتبر ما يسمى بالتوزيع عكس الاتجاه أو الـ Countercurrent distribution الوسيلة لتحقيق الثبات الذاتي الداخلي . وتحدث هذه العملية نتيجة التكوين التشريحي المميز للوحدات الكلوية والذي يدعمه عمليات الانتشار السلبي (passive diffusion) وإعادة الامتصاص من الأنبيبات الكلوية ثم الإفراز من خلال تلك الأنبيبات . ويتم عمليتي إعادة الامتصاص والإفراز عن طريق الاعتماد علي الطاقة المتاحة في الكلي والتي تساعد علي حدوث الانتقال النشط أو الفعال (active transport) لمختلف المواد في الاتجاهات المطلوبة. ويتكون البول - نتيجة لفعل كل هذه العوامل مجتمعة - محتوي علي مختلف المواد الغير مرغوب فيها سواء أكانت أيونية أو عضوية أو نيتروجينية. وتعيد الأنبيبات الكلوية امتصاص بعض المواد المرغوبة من البول المترشح من الكريات الكلوية إلى تيار الدم .



شكل تخطيطي للوحدة البولية (النفر) مبينا عليه عمليات إنتقال الأيونات بين البول المترشح داخل الأجزاء المختلفة للنفر والدم . وتبين الأرقام التدرج في الضغط الاسموزي .

الثبات الذاتي لسوائل الجسم والإلكتروليتات وضغط الدم :

Homeostasis of fluid, electrolytes and blood pressure :

يتطلب الثبات الذاتي لحجم وضغط الدم ومختلف الإلكتروليتات تكامل التأثير بين كل من :

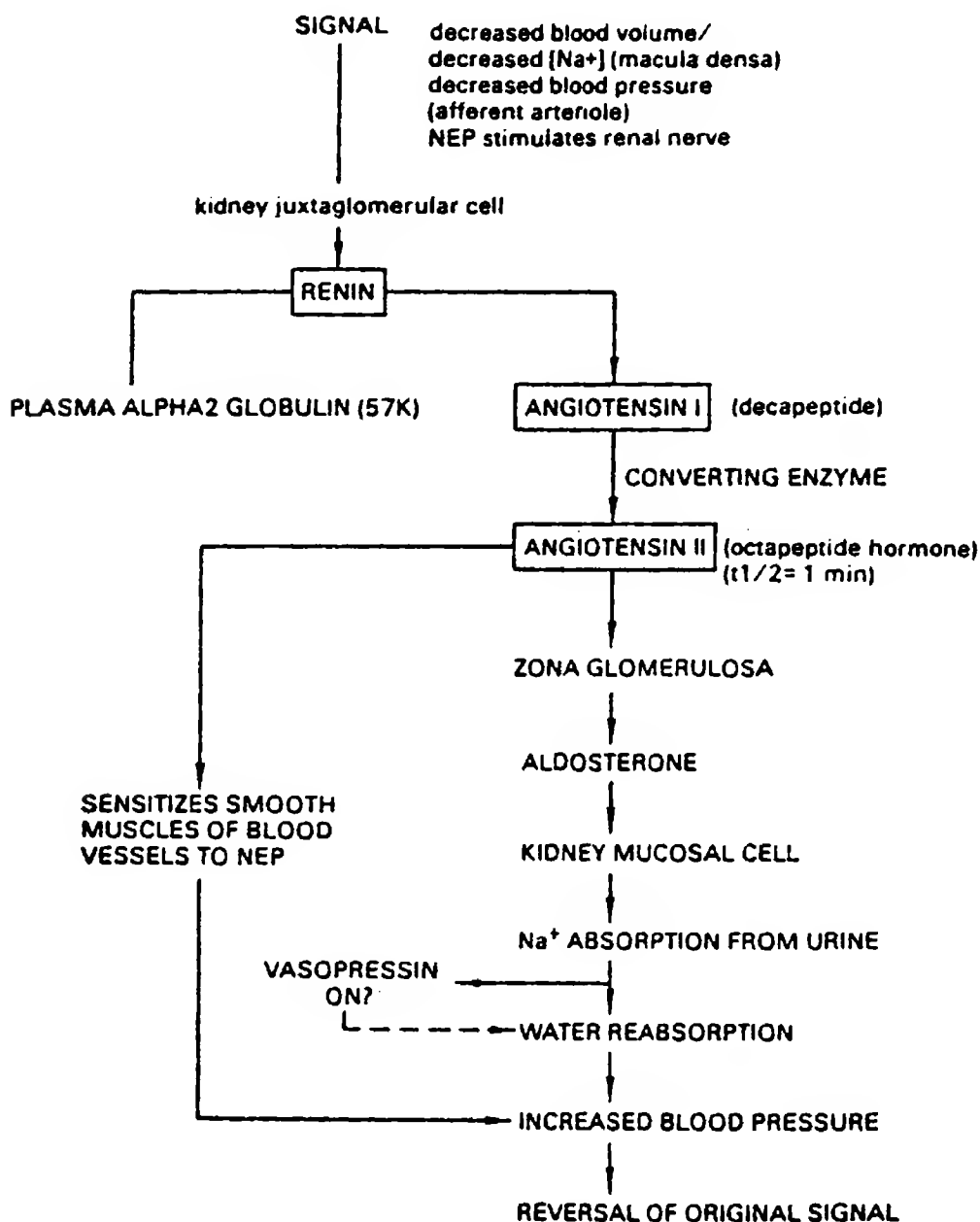
(١) نظام الرينين - أنجيوتنسين - الألدوستيرون Renin - angiotensin - aldosterone system

(٢) الجهاز السمبثاوي Adrenergic nervous system .

(٣) Vasopressin and atrial natriuretic factor (ANF) or atriopeptin .

ولتلك العوامل الهرمونية القدرة علي تنظيم وحفظ التأثيرات الفسيولوجية الهامة للكلية . وتنظم حجم سوائل الجسم الخارجية (ECF) Extracellular fluid بواسطة تنظيم تركيز الصوديوم في السوائل خارج الخلايا . ويتم تحديد تركيز أيونات الصوديوم عن طريق تنظيم مقدار المفرز من تلك الأيونات في البول . ويعتبر الألدوستيرون العامل الأساسي الذي لا غني عنه الذي ينظم إفراز الصوديوم في البول . بالإضافة إلي معدل الترشيح من الكريات الكلوية . ويزيد معدل ترشيح أيونات الصوديوم في الكريات البولية بطريقة ملحوظة بواسطة تأثيرات الـ atriopeptin فيزيد إستخلاص صوديوم الدم . ويؤثر الـ atriopeptin علي العضلات الملساء الموجودة علي جدار الشرايين الكبيرة فيعمل علي إرخائها (relaxation) وبالتالي خفض ضغط الدم . ويؤثر الألدوستيرون علي تنبيه إمتصاص أيونات الصوديوم مباشرة من الأنبيبات الكلوية وبالتالي يؤدي إلي زيادة حجم السائل خارج الخلايا . ويتم تنظيم معدل إفراز الألدوستيرون من قشرة غدة فوق الكلية بواسطة تأثير نظام الرينين - أنجيوتنسين (renin-angiotensin system) . ويعتبر إستئصال غدة فوق الكلية من الجانبين (كلية) مميتا نتيجة لغياب الألدوستيرون مما يؤدي إلي زيادة الفقد الصوديوم في البول وبالتالي زيادة تركيز البوتاسيوم في السوائل خارج الخلية مع زيادة فقد الماء من كل سوائل الجسم خارج أو داخل الخلية . وتؤدي زيادة كل هذه العمليات إلي الموت .

ويلخص الشكل التالي دور نظام الرينين - أنجيوتنسين (renin-angiotensin system) في تحديد معدلات تخليق وإفراز الألدوستيرون من قشرة غدة فوق الكلية وتأثيره على الكلية لتتبع إعادة إمتصاص الصوديوم وزيادة ضغط الدم .



ويزيد معدل إفراز إنزيم الرينين من خلايا مجاورات الكريات الكلوية (Juxtaglomerular cells) كنتيجة لنقص حجم الأوعية الدموية الداخلية والذي يتم التعرف عليه بواسطة مستقبلان الضغط (baroreceptors) الموجودة علي الأذين الأيمن للقلب والأوردة الكبيرة بالقرب من القلب . ترسل مستقبلات الضغط إشارات أو نبضات عصبية إلي المخ تتكامل مع النبضات الواسلة من مستقبلات الإسموزية (osmoreceptors) الموجودة في الهيبوثالاماس . ويؤدي ذلك إلي تنبيه إشارات عصبية ترسل إلي النخامية العصبية فتفرز هرمون الفازوبرسين وإلي الكلية لتفرز إنزيم الرينين . يحول الرينين بروتين البلازما (α_2 - globulin) إلي أنجيوتنسين II (angiotensin II) . يعتبر الـ (angiotensin II) عامل منه أساسي للمنطقة التكويرية (zona glomerulose) في قشرة غدة فوق الكلية لتنبيه إفراز الألدوستيرون والذي يعمل علي إنتاج الإنزيمات الضرورية لإعادة إمتصاص الصوديوم من الأنبيبات الكلوية .

هرمونات وإنزيمات الكلية : تركيبها الكيميائي وتأثيراتها البيولوجية :

١٩ الرينين Renin :

الرينين عبارته عن إنزيم حليكوبروتيبي وزنه الجزيئي ٤٢٠٠٠ أمكن عزله من كلية الفأر وغدده تحت فكية . ويمكن تخليق الرينين في صورته القبل طلبعية (prepro form) والذي يحتوي علي ٤٠٦ حمضا أمينيا منها ٢٠ حمضا أمينيا في التابع الـ pre و ٤٦ حمضا في التابع الـ pro و ٣٤٧ حمضا أمينيا في الصورة المفرزة للرينين .

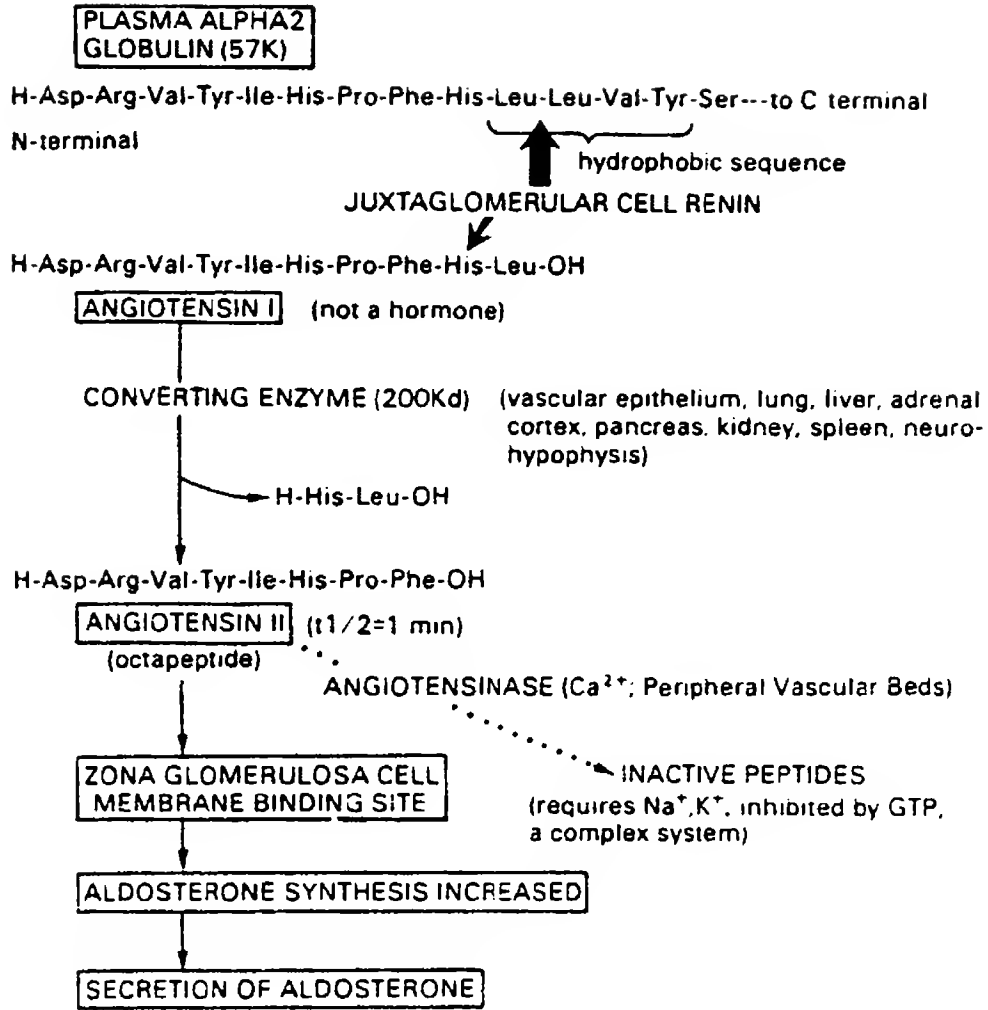
ويلخص الجدول التالي العوامل المؤثرة علي تنبيه أو تثبيط معدلات إفراز إنزيم الرينين

عوامل التنبيه	عوامل التثبيط
إنخفاض ضغط الدم الأذيني الكلوي	زيادة ضغط الدم الأذيني الكلوي
إنخفاض حجم السوائل خارج الخلايا	زيادة حجم السوائل خارج الخلايا
الكاتيكولامينات التي تشغل مستقبلات β adrenergic receptors .	الكاتيكولامينات التي تشغل مستقبلات α_2 adrenergic receptors .
إنخفاض تركيز أيونات الصوديوم	زيادة تركيز أيونات الصوديوم
إنخفاض تركيز أيونات البوتاسيوم	زيادة تركيز أيونات البوتاسيوم

٢) الأنجيوتنسين I و II : Angiotensins (I) and (II)

يعتبر بروتين البلازما المعروف بإسم الـ (α_2 - globulin) المادة التي يعمل عليها إنزيم الرينين والتي يطلق عليها إسم الأنجوتنسينوجين Angiotensinogen . والأنجوتنسينوجين عبارة عن جليكوبروتين ذو وزن جزيئي ٧٥٠٠٠ يتم تخليقه وإفرازه في تيار الدم بواسطة الكبد . ويزيد معدل تخليق الأنجيوتنسين بواسطة الجلو كورتيكويدات والإستروجينات وبعض الحبوب المانعة للحمل .

و يلخص الشكل التالي خطوات تحويل الأنجوتنسينوجين إلى أنجيوتنسين I وهو عبارة عن بيتيد مكون من ١٠ أحماض أمينية (decapeptide) والأنجيوتنسين II وهو عبارة عن بيتيد مكون من ١٨ حمضا أمينيا (Oda peptide) .



ويحلل الرينين الرابطة (- leu - leu -) الموجودة في الأنجيوتنسينوجين بين الموقعين ١٠ و ١١ مكونا بيتيد من عشرة أحماض أمينية يعرف بالأنجيوتنسين I وهو بيتيد ذو نشاط بيولوجي محدود يتحول بعد ذلك إلى أنجيوتنسين II بواسطة الإنزيم المحول (converting enzyme) المعروف بإسم الـ (dipeptide - I - carboxypeptidase) الذي يقوم بإزالة الببتيد الثنائي (His - leu) ليكون الهرمون البتيدي (angiotensin II) المكون من ثمانية أحماض أمينية . وإنزيم تحويل الأنجيوتنسين (converting enzyme) عبارة عن بروتين يحتوي علي الزنك وتنحصر تأثيراته البيولوجية في :

(١) تحويل الأنجيوتنسين I إلى II

(٢) إيقاف نشاط الـ bradykinin وهو موسع شرياني فعال .

والطلائع الوعائية في الرئة هي المكان الرئيسي الذي يتم فيه تحويل الأنجيوتنسين I إلى الأنجيوتنسين II والعقار (Captopril) 2-(D-3-mercapto-3-methylpropanoyl)-1-proline مثبت فعال لفعل إنزيم التحويل . وقد يسمي إنزيم التحويل أيضا بإنزيم الـ Kininase II لكون تأثيره يتم علي الـ bradykinin . والأنجيوتنسين III هو مركب غير بيتيدي يتكون نتيجة لتأثير إنزيم N-terminal peptidase علي الأنجيوتنسين I .

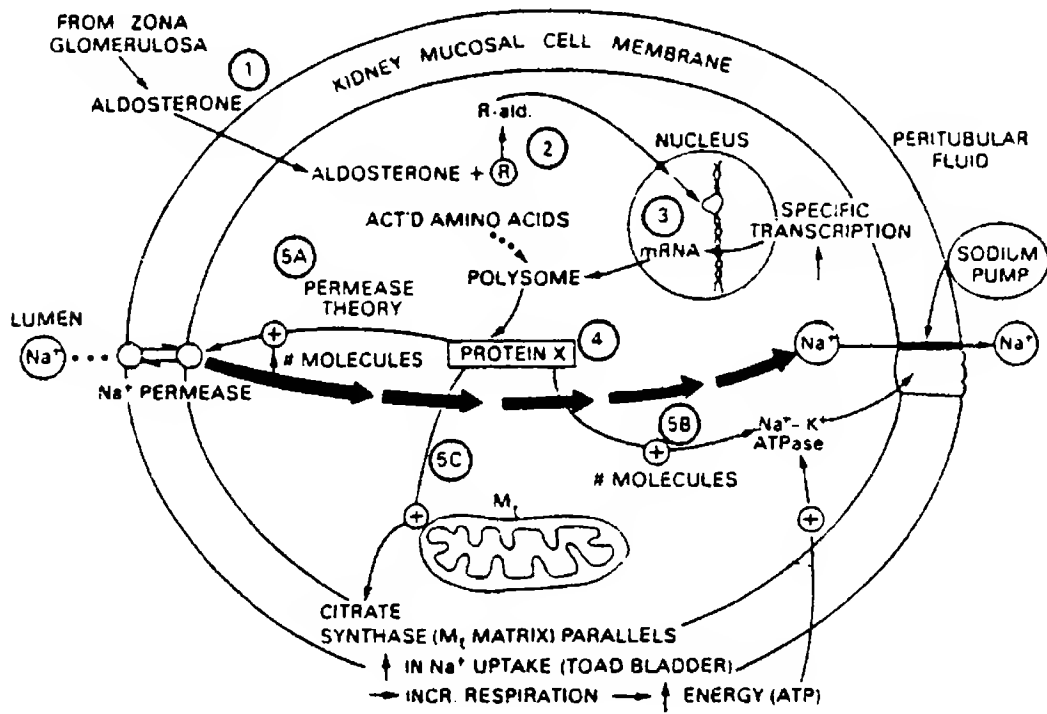
و يلخص الجدول التالي التأثيرات البيولوجية للأنجيوتنسينات angiotensins

الأنجيوتنسين	تأثيراته
(١) $II = III >>> I$	تنبيه تخليق وإفراز الألدوستيرون من قشره غدة فوق الكلية .
(٢) $II > III$	رفع ضغط الدم عن طريق إنقباض الأوعية الدموية .
(٣) II	تنبيه إفراز الكاتيكولامينات من نخاع غدة فوق الكلية
(٤) $II > III$	تنبيه الشعور بالعطش عن طريق الجهاز العصبي المركزي

تأثيرات الألدوستيرون علي إعادة امتصاص الصوديوم خلال الأنبيبات الكلوية :

ينصب تأثير المنرالوكورتيكويدات بصفة عامة والألدوستيرون بصفة خاصة علي تحقيق الإلتزان الإلكتروليتي بصفة أساسية وفي الغدد اللعابية والعرقية والقناة الهضمية أيضا . ويعمل الألدوستيرون علي إعادة امتصاص جزء من الصوديوم الراشح في البول من خلال الأنبيبات الكلوية المجمعة الموجودة في قشرة الكلية ويستتبع ذلك زيادة إفراز البوتاسيوم

والإيدروجين (علي صوري أمونيا) ويؤثر الجزء من الصوديوم المعاد إمتصاصه تحت تأثير الألدوستيرون بطريقة فعالة علي إحداث الاتزان الإلكتروليتي . ولا تزال ميكانيكية تأثيرات الألدوستيرون علي تنبيه إعادة إمتصاص أيونات الصوديوم من البول غير معروفة حتي الآن. غير أن نتائج الأبحاث الحديثة وضعت تصورا محتملا لميكانيكيات تأثير الألدوستيرون في هذا المجال وهو ما يمكن تلخيصه في الشكل التالي :



وفيه يفترض دخول الألدوستيرون إلى الدورة الدموية بعد إفرازه من المنطقة التكويرية (Zona glomerulosa) في قشرة غدة فوق الكلية حيث يصل إلى الخلايا المخاطية في الكلية والتي يتم فيها تركيز الألدوستيرون لإحتوائها علي مستقبلات الألدوستيرون الذائبة في السيتوبلازم حيث يجري في تلك الخلايا التفاعلات التالية :

- (١) يرتبط الألدوستيرون بدرجة ميل عالية (High affinity). بمستقبلاته السيتوبلازمية السائلة
- (٢) يتم تنشيط الألدوستيرون المرتبط بمستقبله بتفاعل مشابه للتفاعل الحادث للكورتيكوزول في خلايا الكبد. ينتقل الألدوستيرون إلى نواة الخلية المخاطية حيث ينبه معدل نسخ أحماض نووية ريوسومية رسولة (mRNAs) معينة .
- (٣) ويكون من نتيجة ذلك تخليق بعض الإنزيمات الغير معروفة حتي الآن .
- (٤) عندئذ قد يتم تخليق واحد أو أكثر من الإنزيمات والتي قد تكون من ضمنها البروتين (X)
- (٥) وتشير الخطوة (5A) (في الرسم) إلى احتمال زيادة تكوين إنزيم خاص يسمى (Sodium ion permease enzyme) الذي يعمل على زيادة عدد ذرات الصوديوم الداخلة إلى الخلية المخاطية من البول . ويفترض في هذه الحالة مدى سهولة زيادة دخول ذرات الصوديوم من الخطوات المحددة لإعادة إمتصاص أيونات الصوديوم .
- (٦) أما الافتراض الثاني (الخطوة 5B) فتتلخص في إعتبار أن زيادة عدد جزيئات $Na^+, K^+ - ATPase$ هي المسئولة عن ضخ أيونات الصوديوم من سيتوبلازم الخلية إلى السائل حول الأنبيبة الكلوية . ويؤدي ذلك إلى زيادة معدل إزالة أيونات الصوديوم من الخلية في طريقها إلى الدورة الدموية مما يؤثر إيجابيا على تفاعلات أيونات الصوديوم المؤدية إلى تلك الخطوة .
- (٧) أما الافتراض الثالث (الخطوة 5C) فتشمل زيادة كمية السرات المتخلفة في الميتوكوندريا من الأكسالات وقرين الإنزيم $A (CoA)$ والتي تعمل على رفع مستوى الـ ATP في الخلية ، وبالتالي $Na^+, K^+ - ATPase$ الذي يعمل على ضخ الصوديوم إلى المسافات الواقعة حول الأنبيبة الكلوية .

٣) عامل البطين المفرز للصوديوم (ANF), Atrial Natriuretic Factor (ANF)

لقد أصبح من المعروف منذ ما يقرب من الثلاثين عاما أن الخلايا العضلية القلبية للبطين تحتوي علي حبيبات كثيفة تشبه تلك الموجودة في الخلايا المكونة للهرمونات الببتيدية ولقد لوحظ أن التغيرات الغذائية الحادثة في كل من الصوديوم والماء تقلل من درجة كثافة تلك الحبيبات في الخلايا العضلية لبطين الفأر وعليه أقترح وجود ارتباط بين درجة كثافة تلك الحبيبات وإتزان الإلكتروليتات وسوائل الجسم . وفي عام ١٩٨٥ أمكن عزل ووصف ببتيد جديد اعطي إسم Atrial Natriuretic Factor (ANF) أو الـ Atriopeptin .

ويتم إفراز الـ (ANF) إستجابة لأي من العوامل الآتية :

- ١) تمدد البطين نتيجة لتمدد حجمه .
- ٢) العوامل الإنقباضية (constrictor agents) المسببة لرفع ضغط الدم .
- ٣) الغذاء عالي المحتوى الملحي .
- ٤) الإسراع القلي الأذيني atrial tachycardia .

التأثيرات البيولوجية للـ (ANF) :

يلخص الجدول التالي التأثيرات الأساسية للـ (ANF) :

مكان التأثير	التأثيرات الحادثة
الكلية	يزيد من معدل الترشيح في الكريات الكلوية Glomerular filtration rate (GFR) والذي يؤدي إلي زيادة إفراز أيونات الصوديوم .
العضلات الناعمة	إرتخاء عضلات البطين وإنقباض الأوعية الدموية الكلوية .
الدورة الجهازية وضغط الدم	إنخفاض ضغط الدم .
نظام الرنين - أنجيوتنسين - ألدوستيرون	إيقاف إفراز الرنين من الكلي .

ولعل من أكثر تأثيرات الـ (ANF) الكلوية أهمية هو الإرتفاع السريع والمستمر لمعدل ترشيح البول من الكريات الكلوية (Glomerular filtration rate (GFR) دون زيادة في معدل تدفق الدم إلى الكلية . ويحدث هذا التأثير عادة مصحوبا بانخفاض الضغط البطيني . وعليه فيبدو أن الـ (GFR) يتم إلي حد ما نتيجة لانقباض الأوعية الدموية الواردة وبالتالي تؤدي إلي زيادة حجم البول وكمية الراشح من الصوديوم .

ويعمل الـ (ANF) علي خفض إفراز الرينين من الكلية وبالتالي يخفض من وصول الألدوستيرون إلي الأنبيبات الكلوية وينخفض نتيجة لذلك تأثير الألدوستيرون علي معدل إمتصاص الصوديوم من الأنبيبات الكلوية مما يدعم تأثير الـ (ANF) المفرز للصوديوم . وهناك من الأدلة ما يشير إلي أن لك (ANF) القدرة علي وقف إفراز الألدوستيرون من قشرة غدة فوق الكلية وكذا إبطال تأثيرات الـ Angiotensin II علي إنقباض الأوعية الدموية .

ولك (ANF) قدرة عالية علي إحداث إرتخاء الأوعية الدموية الكلوية والشرابين الكبيرة . ويرتبط هذا التأثير بزيادة الـ (cyclic guanosine monophosphate (cGMP في العضلات الملساء للأوعية الدموية . ويرجع ذلك لتأثير (ANF) المباشر علي إنزيم الـ guanylate cyclase أكثر من تأثيره علي إنزيم الـ phosphodiesterase ويسبب حقن الكلاب بالـ (ANF) إنخفاض سريع في ضغط الدم . ويعزي ذلك إلي تأثيره علي خفض صادر القلب أو خفض رجوع الدم إلي القلب . غير أن ميكانيكية هذا التأثير غير معروفة حتي الآن .

٤) الكالكرينات Kallikrens والكينينات Kinins :

الكالكرينات Kallikrens هي مجموعة من إنزيمات الـ serine proteases والتي تؤثر علي الـ α_2 - globulins المعروفة بإسم الـ Kinogens لإنتاج الكينينات Kinins مثل الـ bradykinin . ويعتبر البراديكينين أكثر المواد الموسعة للأوعية الدموية فاعلية . ويوجد أدلة

متزايدة علي تكامل التأثيرات المشتركة بين نظام كالكيرين - كينين والبروستاجلاندينات مع نظام الرينين - أنجيوتنسين لتنظيم ضغط الدم في الشرايين الجهازية وتوارد الدم إلى الكلية . ولقد أمكن تعيين قسمين من الكالكيرينات (Kallikreins) هما :

- ١) تلك الموجودة في الأعضاء وعلي الأخص في الكلي والغدد اللعابية والبنكرياس أيضا وتتراوح أوزانها الجزيئية ما بين ٢٧٠٠٠ : ٤٣٠٠٠ . وتوجد كالكيرينات الكلي في الأنبيبات الملففة البعيدة (Distal convoluted tubule) . ويعتقد أنها تلعب دورا هاما في زيادة تدفق الدم الكلوي . وربما تعمل علي تنظيم تحويل البرورينين prorenin إلى رينين renin
- ٢) وتلك الموجودة في البلازما ويبلغ وزنها الجزيئي ١٠٧٠٠٠ . وتوجد كالكيرينات البلازما علي صورة Prekallikrein (Proenzyme) الذي يتم تنشيطه إلى كالكيرين بواسطة أي من عوامل التجلط في الدم والمسمى عامل (XII) أو عامل هاجيمان (Hageman factor) ويتم تنشيط عامل هاجيمان - من ناحية أخرى - بواسطة كالكيرين البلازما .

وتنقسم المواد التي تؤثر عليها الكالكيرينات فتحولها إلى كينينات إلى قسمين :

- ١) تلك المواد ذات الأوزان الجزيئية العالية والموجودة في البلازما والتي تكون الـ Paradykinin الغير بيتيدي .
- ٢) وتلك ذات الأوزان الجزيئية المنخفضة الموجودة في الأنسجة والتي يتكون منها بيتيد مكون من عشرة أحماض أمينية (decapeptide) يعرف بإسم الكاليدين (Kallidin) أو الـ (lysyl - bradykinin) والذي يحتوي علي ليسين إضافي عند النهاية الأمينية للبراديكينين . ويوجد علي الأقل ثلاثة علاقات بين كل من نظام الـ (Kallikrin - Kinin system) ونظام الـ (renin - angiotensin - aldosterone system) والبروستاجلاندينات الكلوية هي :

- ١) قد يشارك الكالكيرين في تحويل البرورينين إلى رينين (Prorenin → Renin)
- ٢) يتشابه النشاط الإنزيمي لكل من إنزيم الـ (angiotensin I - converting enzyme) وإنزيم الـ (Kininase II)

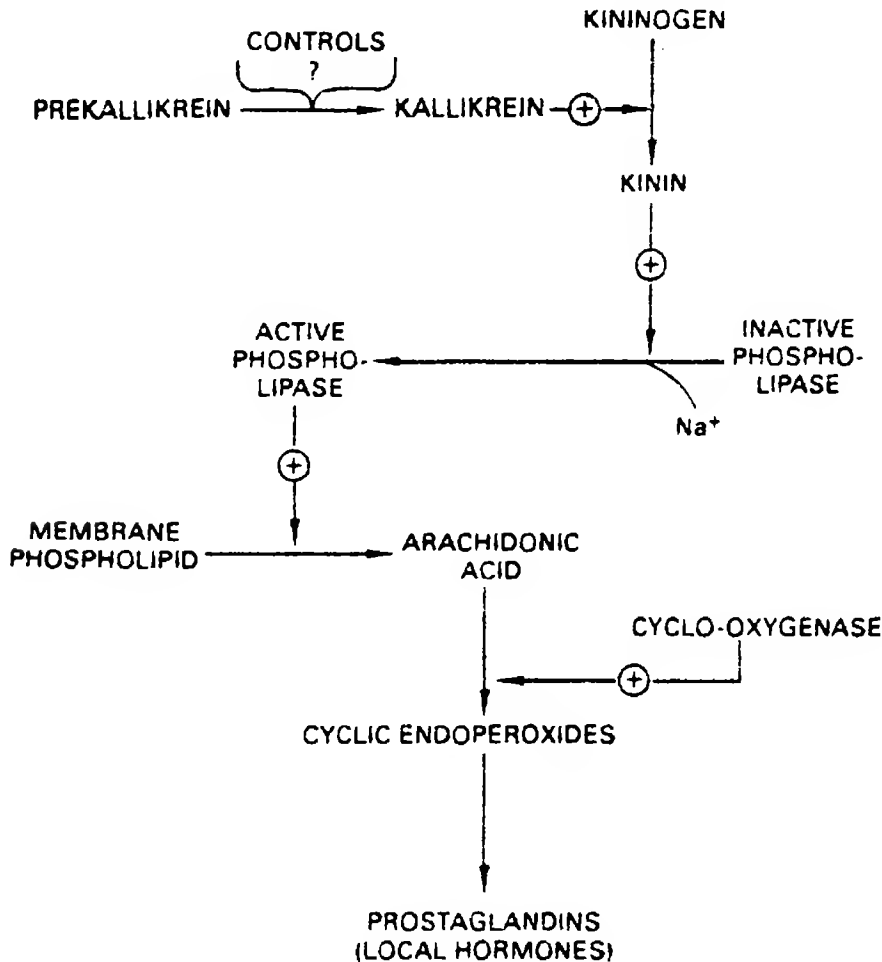
٣) يزيد إنتاج البروستاجلاندينات في الكلية بزيادة إنتاج الكينينات الكلوية بينما ينخفض الكاليكرين بإنتاج البروستاجلاندينات .

ولكل الكينينات تأثيرات بيولوجية واحدة حيث أنها جميعاً ذات فعالية كبيرة في تنبيه تدفق الدم الكلوي وتنظيم إنخفاض الضغط وزيادة كل من كمية البول وإفراز الصوديوم . ولقد أظهرت البراديكينين (Bradykinin) قدرتها علي تنبيه تخليق البروستاجلاندين من النوع (PGA₂) ويحتمل أن يتم ذلك عن طريق تحويل إنزيم الفوسفوليپاز (Phospholipase) من الصورة الغير نشطة إلى الصورة النشطة . ويقوم هذا الإنزيم بإفراز حمض الأراكيدونيك من فوسفوليبيدات الغشاء الخلوي واللازم لتخليق البروستاجلاندين .

٥) البروستاجلاندينات **Prostaglandins** :

يوضح الشكل التالي الخطوط العريضة لتأثيرات نظام الكاليكرين - كينين

The Kallikrine - Kinin system في الكلى



وتعمل بعض الإشارات العصبية الصادرة من الجهاز العصبي الذاتي نتيجة بعض العوامل مثل زيادة النشاط الذهني أو الخوف المؤدي إلى إرتفاع ضغط الدم علي تنبيه تأثيرات نظام الكالبيكرين - كينين السابق الإشارة إليه . وتؤدي هذه الإشارات إلى زيادة إفراز النورإبينفرين يستتبعه تنبيه إفراز الرينين من جهاز مجاورات الكريات الكلوية (Juglglomerular) . ويؤدي ذلك إلى إرتفاع ضغط الدم نتيجة تأثير نظام الأنجيوتنسين (angiotensin) وإفراز الألدوستيرون . ويتبع إرتفاع ضغط الدم نتيجة لإرتفاع معدل إعادة إمتصاص أيونات الصوديوم وزيادة حجم السائل في الدورة الدموية . ويشعر نخاع الكلية بإرتفاع ضغط الدم مما يؤدي إلى زيادة تدفق الدم إلى الكلية وتتابع الأحداث الواردة في الشكل السابق . والمودية إلى إفراز البروستاجلاندين من النوع (PGA₂) وقد يفرز البروستاجلاندين من النوع (PGE₂) أيضا من الخلايا البينية . ينتقل البروستاجلاندين إلى قشرة الكلية حيث يعمل علي تضاد إرتفاع ضغط الدم الناشئ عن زيادة معدل إمتصاص أيونات الصوديوم . ويعمل البروستاجلاندين من النوع (PGA₂) علي خفض حجم الدم عن طريق تأثيره المباشر علي خفض كمية أيونات الصوديوم المعاد إمتصاصها بواسطة الخلايا المخاطية لقشرة الكلية وبذا يحدث إنخفاض في ضغط الدم .

٦) الإرثروبويتين Erythropoietin :

تعتبر الكلية العضو المسئول أساسا علي تنظيم إنتاج الإرثروبويتين كإستجابة لأي تغيرات تحدث في كمية الأكسوجين المتاحة . ويظهر الهرمون البروتيني الإرثروبويتين - والناتج من الكلية - تأثيراته التنبيهية الرئيسية في تخليق الهيموجلوبين عن طريق زيادة عدد الكرات الدموية الحمراء المكونة للهيموجلوبين . والهيموجلوبين عبارة عن بروتين رباعي الأقسام أي (Tetrameric protein) ذو وزن جزيئي ٦٤٠٠٠ حيث تحتوي كل تحت وحدة منه (ذات وزن جزيئي ١٦٠٠٠) علي مجموعة هيم يمكنها الارتباط بجزيئ أكسوجين أو ثاني أكسيد

الكربون . ويتم التخليق الحيوي للهيموجلوبين في الكرات الدموية الحمراء (erythrocytes) وعليه فتعتمد كمية الهيموجلوبين في الدم علي عدد الكرات الدموية الحمراء فيه . وتكون الكرات الدموية الحمراء - مثلها في ذلك مثل طلائعها من الخلايا المكونة للكرات الدموية الحمراء (erythropoietic cells) والموجودة في نخاع العظام - الإرترون (erythron) . والذي يمكن إعتباره أعضاء مشتتة وظيفتها الأساسية هي نقل الأكسوجين وثاني أكسيد الكربون بالإضافة إلي حفظ درجة (pH) الدم . وكرات الدم الحمراء الناضجة في الثدييات عديمة النواة خالية نسبيا من أي حبيبات خلوية . ويتم التخليق الحيوي للكرات الحمراء بمعدل ما يقرب من ٢ مليون كرة في الدقيقة . وتبلغ فترة نصف العمر للكرة الحمراء ما يقرب من ١٢٠ يوم وبذا فالجسم في حاجة إلي إستمرار تكوين كرات دموية حمراء جديدة . وعليه فإستمرار تكوين وإفراز الإرتروبيوتين يضمن ثبات مستوي الدم من الهيموجلوبين .

وترتبط الإصابة بالأنيميا أو نقص الهيموجلوبين بعدم كفاءة إنتاج الإرتروبيوتين في الكلبي ولقد أثبتت نتائج التجارب الحديثة ما يأتي :

- ١) يؤدي إستئصال الكلبي (Renal ablation) في الفئران إلي إنخفاض حاد في الإرتروبيوتين.
- ٢) يظهر الإرتروبيوتين في السوائل التي تدور في الكلبي المفصولة والمعرضة لنقص الأكسوجين
- ٣) يمكن إستخلاص الإرتروبيوتين النشط من ميتوكوندريا خلايا الكلبي .

من ذلك نري أن الكلبي هي العضو الأساسي المكون للإرتروبيوتين إلا أنه لم يعرف حتي الآن أي التراكيب الكتلوية هي المسئولة عن تكوين هذا الهرمون الببتيدي . وتعتبر الإرترون (Erythron) وهي طلائع كرات الدم الحمراء هي المكان الأساسي لتأثير الإرتروبيوتين .

وفيما يلي نورد شكلا يبين تتابع الأحماض الأمينية في جزئ الإرتروبيوتين الأدمي الذي يتكون من ١٦٦ حمضا أمينيا بوزن جزئي ١٨٣٩٩ .

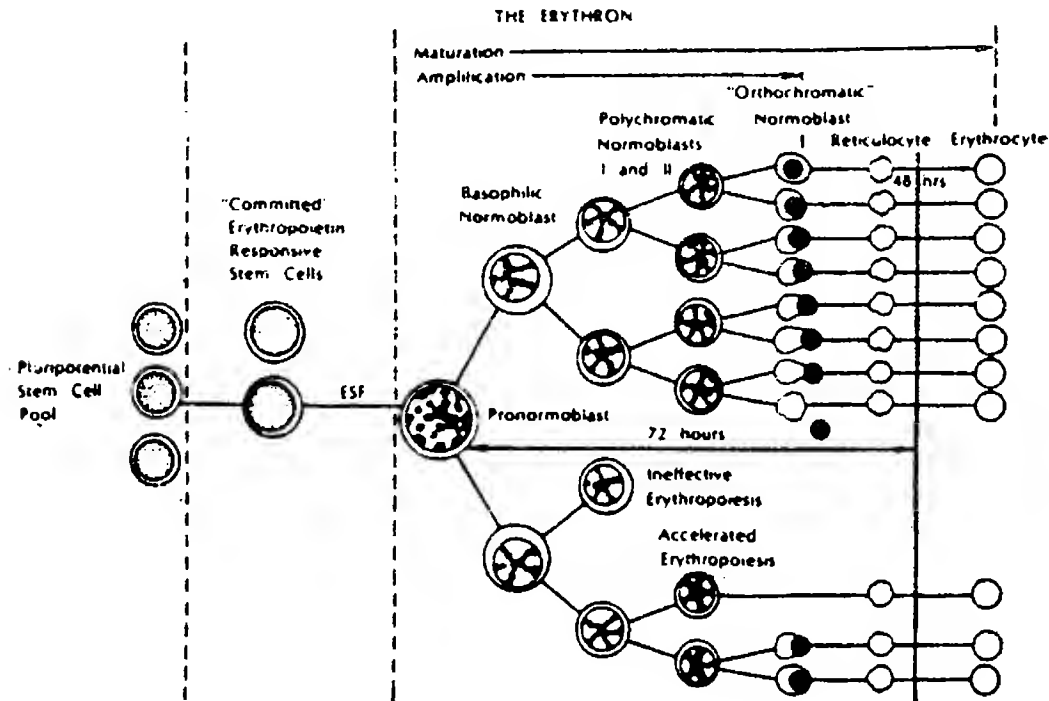
1 10 20
 Ala-Pro-Pro-Arg-Leu-Ile-Cys-Asp-Ser-Arg-Val-Leu-Glu-Arg-Tyr-Leu-Leu-Glu-Ala-Lys-
 30 40
 -Glu-Ala-Glu-Asn-Ile-Thr-Thr-Gly-Cys-Ala-Glu-His-Cys-Ser-Leu-Asn-Glu-Asn-Ile-Thr-
 50 60
 -Val-Pro-Asp-Thr-Lys-Val-Asn-Phe-Tyr-Ala-Trp-Lys-Arg-Met-Glu-Val-Gly-Gln-Gln-Ala-
 70 80
 -Val-Glu-Val-Trp-Gln-Gly-Leu-Ala-Leu-Leu-Ser-Glu-Ala-Val-Leu-Arg-Gly-Gln-Ala-Leu-
 90 100
 -Leu-Val-Asn-Ser-Ser-Gln-Pro-Trp-Glu-Pro-Leu-Gln-Leu-His-Val-Asp-Lys-Ala-Val-Ser-
 110 120
 -Gly-Leu-Arg-Ser-Leu-Thr-Thr-Leu-Leu-Arg-Ala-Leu-Gly-Ala-Gln-Lys-Glu-Ala-Ile-Ser-
 130 140
 -Pro-Pro-Asp-Ala-Ala-Ser-Ala-Ala-Pro-Leu-Arg-Thr-Ile-Thr-Ala-Asp-Thr-Phe-Arg-Lys-
 150 160
 -Leu-Phe-Arg-Val-Tyr-Ser-Asn-Phe-Leu-Arg-Gly-Lys-Leu-Lys-Leu-Tyr-Thr-Gly-Glu-Ala-
 -Cys-Arg-Thr-Gly-Asp-Arg

ويعتبر الإارثروبويتين الهرمون الأساسي في تمييز وتطور الخلايا الجذعية المكونة
 لنكرات الدموية الحمراء ويبدو أن هناك ثلاثة أقسام هامة من الخلايا والتي تمثل طريقة تكوين
 الكرات الدموية الحمراء .

- (١) الخلايا الجذعية الوافرة الجهد Pluripotent stem cells .
- (٢) عشيرة الخلايا الطليعية المائلة للإحمرار
Population of erythroid committed precursor cells .
- (٣) الخلايا الدموية الحمراء الناضجة Maturing erythron .

وللخلايا الجذعية وافرة الجهد Pluripotent stem cells المقدرة - عند نموها خارج الجسم - أن تنقسم مكونة الخلايا الليمفاوية (lymphoid) أو خلية نقيية كبيرة (megakaryocytic cell) بجانب مقدرتها علي تكوين الخلايا الطليعية الحمراء (erythroid) . وتصبح الخلية الجذعية - عند نقطة معينة من التطور غير معروفة حتي الآن - تحت تأثير الإريثروبويتين (erythropoietin) وتتحول إلي طلائع النورموبلاست (pronormoblasts) أو بدائية الخلايا الحمر. تنقسم تلك الخلايا أربعة إنقسامات في بحر ٧٢ ساعة لتتحول إلي خلايا نورموبلاست ناضجة . ويتم تخليق معظم محتوي تلك الخلايا من الهيموجلوبين خلال هذه المدة وتكون عندئذ خلايا النورموبلاست ذات الألوان الطبيعية (Orthochromatic normoblast) . تفقد تلك الخلايا أنويتها لتكون الخلايا الشبكية عديمة النواة (enucleated reticulocytes) تدخل إلي الدورة الدموية حيث يتم نضجها إلي الكرات الحمراء في خلال ٤٨ ساعة من دخولها إلي الدورة الدموية .

ويمثل الشكل التخطيطي التالي طريقة تطور ونضج طلائع الخلايا الدموية الحمراء (erythron) أثناء عملية تكوين كرات الدم الحمراء .



ويتبين من هذا الرسم أن الإرتروبيوتين (erythropoietin) ينبه الخلايا الجزعية لتكوين البرونورموبلاست (pronormoblasts) والتي تكون بدورها الخلايا الشبكية عديمة النواة (enucleated reticulocytes) ثم تتكون في النهاية الكرات الدموية الحمراء (erythrocytes) وتنقسم الخلية الواحدة من البرونورموبلاست أربعة مرات مكونة أربعة أنواع من خلايا النورموبلاست لكل نوع منها مظهر خاص بها وهي :

- (١) خلايا النورموبلاست القاعدية Basophilic normoblast .
- (٢) خلايا النورموبلاست متعددة الألوان من نوع I Polychromatic normoblast I .
- (٣) خلايا النورموبلاست متعددة الألوان من نوع II Polychromatic normoblast II .
- (٤) خلايا النورموبلاست طبيعية اللون Orthochromatic normoblast .

ويمكن تلخيص خطوات تطور كرات الدم الحمراء كما يلي :

Pluripotential stem cell → Committed precursor cells → Basophilic normoblast → Polychromatic normoblast I

Polychromatic normoblast II → Orthochromatic normoblast → Reticulocyte → Erythrocyte

ولا يؤثر الإرتروبيوتين علي زيادة الهيموجلوبين أو تكوين الجلوبين بطريقة مباشرة ولكنه يؤثر علي عدد الخلايا الكلي القادرة علي إنتاج الهيموجلوبين . وهو ما يؤكد تأثيره كعامل نمو وتكاثر لكرات الدم الحمراء (mitogenic or growth factor -like) . حيث يعمل علي دفع الخلايا الجزعية للانقسام والتطور والنضج إلي كرات دموية حمراء .
وتحتوي الخلايا الجزعية علي مستقبلات الإرتروبيوتين التي قد تستجيب له عن طريق العديد من الطرق نذكر منها :

- (١) تزيد من التعبير الجيني (العالمي) لعامل تكوين الجلوتين بطريقة موازية لبقية الجينات المرتبطة بتطور الخلايا الجزعية إلى خلايا النورموبلاست .
 - (٢) قد ينبه الإيثروبيوتين خلايا النورموبلاست من أن تحور بروتين خاص ليتفاعل مع الكروماتين لسمح بنسخ عامل الجلوتين. وبذا يكون تأثير الإيثروبيوتين هو تنظيم تمميز خلايا النورموبلاست عن طريق زيادة قدرتها على تكوين الجلوتين
 - (٣) قد يؤدي تفاعل الإيثروبيوتين مع مستقبله على الغشاء الخلوي لخلايا النورموبلاست إلى تكوين عامل سيتوبلازمي cytoplasmic factor لازم لتنظيم نسخ جين الجلوتين .
- غير أنه لا نستطيع ترجيح كفة أي من الاحتمالات السابقة لشرح ميكانيكية تأثير هرمون الإيثروبيوتين .

البروستاجلاندينات

Prostaglandins

مقدمة :

تمثل البروستاجلاندينات (PG) Prostaglandins قسم من المواد أو المركبات يتم تخليقها أو إنتاجها في العديد من أنواع الخلايا الواسعة الانتشار في جسم الكائن الحي . وتؤثر البروستاجلاندينات على الخلايا التي تقوم بتخليقها أو على الخلايا المجاورة لها أو على خلايا تبعد عنها قليلا حيث قد تنتقل إلى مسافات قليلة من مكان تخليقها حيث أماكن إحداث تأثيراتها . وعليه فيمكن وضع البروستاجلاندينات تحت قسم الهرمونات ذات الإفراز الذاتي أو الـ (autocrine hormones) ويمكن اعتبار بعض أنواع البروستاجلاندينات مثل البروستاسيكلينات (PGI₂ Prostacyclins) هرمونات تقليدية ذات إفراز داخلي (Traditional edocrine hormones) من حيث أنها تخلق في خلايا الأوعية الدموية وتبقى في تيار الدم فترة من الوقت ويمكن أن تظهر تأثيراتها على مسافات تبعد نسبيا عن أماكن تخليقها غير أن الكثيرين يعتبرون البروستاجلاندينات والمواد المرتبطة هرمونات ذات تأثيرات محلية (Local hormones) أي أنها إما أن تكون ذات تأثير ذاتي (autocrine) أو ذات تأثير جانبي (Paracrine) وتظل فعالة خلال مدة قصيرة من الوقت .

وتشتق البروستاجلاندينات والمواد ذات العلاقة بها مثل البروستاسيكلينات (PGI₂ Prostacyclins) والثرومبوكسانات (TX Tromboxanes) والليوكوترينات (Leukotrienes LT) من الأحماض الدهنية المخزنة في الأغشية الخلوية كفسفوليبيدات (Phospholipids) أو ثلاثي الجلسريدات (Triglycerides) . ويتم إفراز طلائع الحمض الدهني الأراكيدونيك (arachidonic) بواسطة إنزيم الفوسفوليبياز (Phospholipase) أو إنزيم الليباز (lipase) الموجودة في الأغشية الخلوية نتيجة حدوث تنبيهات معينة . تلك التنبيهات هي

في الحقيقة عبارة عن إشارات لتنشيط الإنزيم المكون لحمض الأراكيدونيك من فوسفوليبيدات أغشية الخلية . عندئذ تبدأ حدوث سلسلة من التفاعلات التخيلية التي تحفزها إنزيمات خاصة في الغشاء الخلوي والمودية إلى خروج النواتج البروستاجلاندينية من الغشاء الخلوي إلى داخل سيتوبلازم الخلية . وقد يرتبط البروستاجلاندين المفرز بهذه الصورة بمستقبل خاص به يوجد داخل الغشاء الخلوي أو غشاء داخلي آخر في الخلية . أو قد يفرز إلى خلية أخرى خارج تلك الخلية التي تم تخليقه فيها . حيث يظهر تأثيراته عن طريق إرتباطه بمستقبل خاص به علي الغشاء الخلوي لتلك الخلية المجاورة . وعموما فإن المعلومات المتاحة حتي الآن الخاصة بآلية إفراز البروستاجلاندينات من الخلايا تعتبر قاصرة .

وتنتج البروستاجلاندينات بواسطة العديد من الخلايا في الجسم . غير أنه من غير الواضح ما إذا كان لكل خلايا الجسم القدرة علي إنتاج البروستاجلاندينات . ويبدو أن لمختلف الخلايا قدرات متباينة لإنتاج البروستاجلاندينات . وقد يكون الإفراز النهائي للبروستاجلاندينات ناتج لتأثير بعض الهرمونات الأخرى أو الناقلات العصبية والتي تعتبر إشارات للخلايا لإنتاج البروستاجلاندينات .

وتظهر البروستاجلاندينات العديد من التأثيرات المختلفة علي مختلف خلايا الأنسجة المستهدفة . حيث :

- (١) قد يكون لها تأثيرات سلوكية نتيجة لتأثيراتها المباشرة علي بعض الخلايا العصبية أو التراكيب المخية مثل التكوينات المخيخية والشبكية والتي تكون مسئولة عن حجب مختلف الإشارات البيئية .
- (٢) تؤثر علي الهيبوثالامس والنخامية .
- (٣) تؤثر علي مراكز تنظيم الحرارة وتنظيم أقطار الأوعية الدموية .
- (٤) تؤثر علي الإتصالات العصبية العضلية الذاتية .

- ٥) تؤثر علي الأنسجة المستهدفة لفعل هرمونات النخامية المنبهة للعديد من الغدد مثل الدرقية وفوق الكلية والمبيض والخصية . وكذا أنسجة بعض الغدد ذات الإفراز الخارجى مثل البنكرياس وخلايا المخاطية الهضمية والأنسجة لمستهدفة لبعض الهرمونات مثل الأنبيبات الكلوية والعظم والنسيج الدهني .
- ٦) تؤثر علي العضلات الملساء في الجهاز التناسلي والهضمي والتنفسي والجهاز القلبي الوعائي
- ٧) تؤثر البروستاجلاندينات علي كرات الدم الحمراء والكرات البيضاء والصفائح الدموية .
- ٨) يكون للبروستاجلاندينات تأثيرات معينة في إحداث الألموالإنتهاب .

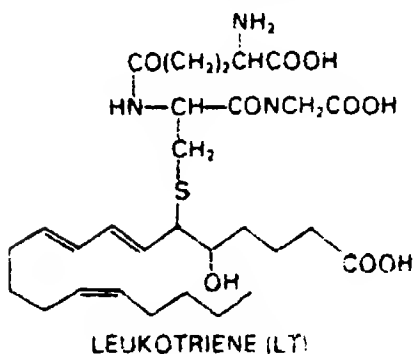
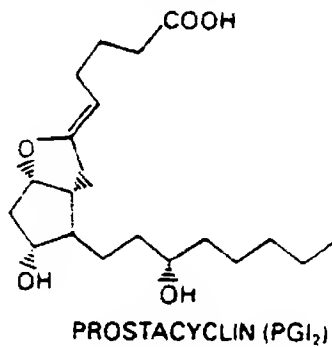
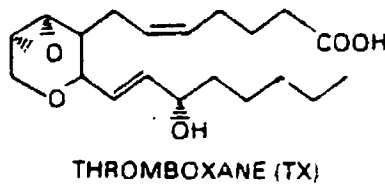
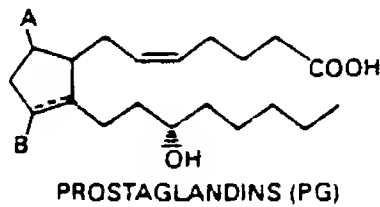
الأقسام التركيبية للبروستاجلاندينات : Structural Classes of Pgs

علي الرغم من وجود تراكيب عديدة ومعقدة تحت قسمي البروستاجلاندينات ومشابهاتها إلا أنه قد يكون من المفيد عمل وصف مختصر للفروق الموحدة بين أقسامها الرئيسية . فكل هذه المركبات عبارة عن مشتقات للأحماض الدهنية . والتي غالبا ما تكون حمض الأراكيدونيك (arachidonic acid) ذو السلسلة المفتوحة والمكون من ٢٠ ذرة كربون . وتشمل البروستاجلاندينات البروستاسيكلينات (Prostacyclins PGI₂) والثرومبوكسانات (Tromboxanes TX) والليوكوترينات (Leukotrienes LT) .

وتشبه البروستاجلاندينات دبوسة الشعر (الفورتيكة) مع إحتوائها علي حلقة مكونة من خمسة ذرات كربون تخرج منها سلسلتين جانبيتين . ويتحدد نوع البروستاجلاندين ونشاطه بنوع البدائل الموحدة علي ذرات كربون الحلقة .

وتحتوي الثرومبوكسانات (Tromboxanes TX) علي حلقة سداسية تخرج منها سلسلتين جانبيتين . وتحتوي الحلقة السداسية علي ذرة أكسوجين أو أكثر متصلة بها .

أما البروستاسيكلينات (Prostacyclins PGI_2) فتحتوي علي حلقتين متجاورتين تحتوي واحدة منها علي أكسوجين . وتمتد من كل حلقة سلسلة واحدة جانبية . وعادة ما نجد تضاد في التأثيرات البيولوجية بين كل من الثرومبو كسانات (Tromboxanes TX) والبروستاسيكلينات (Prostacyclins PGI_2) أما الليكوترينات (Leukotrienes LT) فهي عبارة عن أحماض دهنية مفتوحة متحركة قد ترتبط بالجلوتاثيون (Glutathione) أو نواتج تحليل الجلوتاثيون . وفيما يلي نوضح السمات التركيبية العامة للبروستاجلاندينات ومشتقاتها .

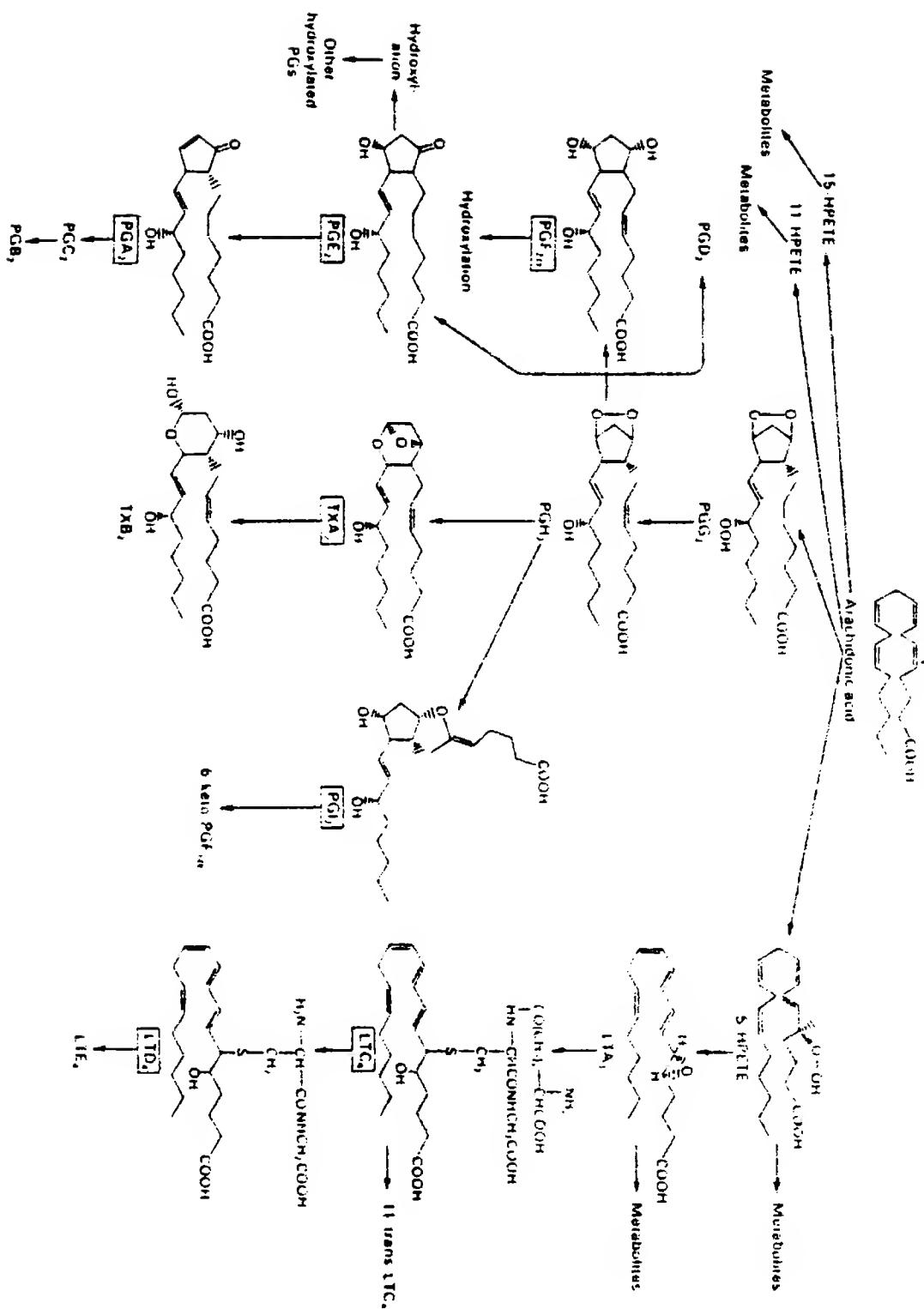


تقسيم البروستاجلاندينات (Pgs) Classification of Prostaglandins :

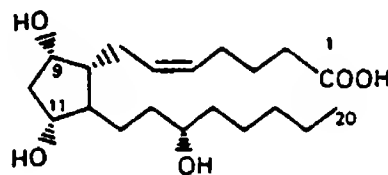
علي الرغم من وجود العديد من المركبات التي تضمها مجموعة البروستاجلاندينات إلا أنه يوجد بعض التعميمات البسيطة التي سنقدم شرحا وافيا لها يسمح بتسهيل فهم العلاقات التركيبية والوظيفية لتلك المركبات . فتتكون البروستاجلاندينات من مركب فوق أكسيدي داخلي حلقي (cyclic endoperoxide) يتكون بواسطة نظام إنزيمي يعرف بمخلق البروستاجلاندين (PG synthetase) . وقد يتكون هذا النظام الإنزيمي من العديد من الإنزيمات اللازمة لتكوين المركب الوسطي المسمى بالإنديروكسيد الحلقي (cyclic endoperoxide) وهو أحد مشتقات حمض الأراكيدونيك أو أحماض دهنية أخرى . ويؤثر علي هذا المركب الوسطي عديد من إنزيمات التشابه (Isomerases) لتكوين تحت أقسام البروستاجلاندين . ويعتبر الـ (cyclic endoperoxide) طليع تكوين البروستاسيكلين والثرومبوكان . ويتكون الليكوترين (LT) - وهي أحدث مجموعة تم إكتشافها - من حمض الأراكيدونيك مباشرة دون تكوين الـ (cyclic endoperoxide) .

ويمثل الشكل التالي مسارات تخليق بعض البروستاجلاندينات والثرومبوكانات والليكوترينات من حمض الأراكيدونيك . لاحظ أن كل أقسام البروستاجلاندينات ومشتقاتها تخلق من المركب الوسطي المعروف بإسم الـ (cyclic endoperoxide) ماعدا الليكوترينات ومشتقاتها التي تعتبر في الأساس أحماض دهنية متحورة . ولقد تم إستخراج معلومات هذا الشكل نقلا عن مطبوعات الجمعية الأمريكية الكيميائية عام ١٩٨٢ .

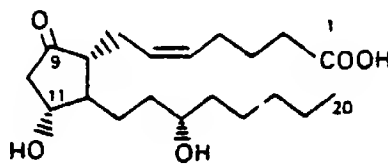
CELL MEMBRANE PHOSPHOLIPIDS



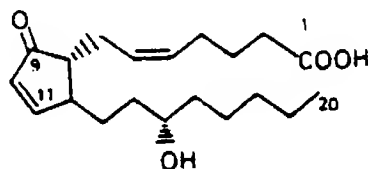
وتتكون البروستاجلاندينات من ثلاثة مجاميع شائعة هي PGF , PGE , and PGA (١) PGF تذوب في محاليل الفوسفات المنظمة (phosphate buffer soluble) وتحتوي علي إيدروكسيل علي ذرة الكربون رقم ٩ و ١١ . وتكون أكثر البروستاجلاندينات المحبة للماء (hydrophilic) .



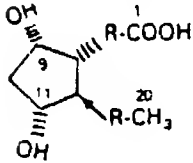
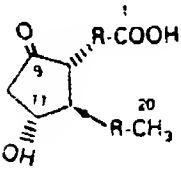
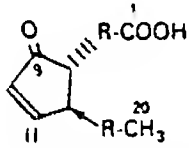
(٢) PGE تذوب في الإثير لذلك أعطي الرمز (E) من الـ Ether وتحتوي علي مجموعة إيدروكسيل واحدة علي ذرة الكربون رقم ١١ ومجموعة كيتون علي الذرة رقم ٩ .



(٣) PGA أقل البروستاجلاندينات المحبة للماء . وهي محبة للدهن (lipophilic) لا تحتوي علي أي مجموعة أيدروكسيل بل تحتوي علي مجموعة كيتون علي ذرة الكربون رقم ٩ .



وعليه فيحدد التأثير المميز لكل نوع من البروستاجلاندينات علي حسب نوع البدائل الموجودة علي الحلقة الخماسية في تركيبها . كما أوضحناه في التراكيب البنائية لكل منها . ويمكن ربط السمات التركيبية بالصفات الوظيفية للبروستاجلاندينات كما يوضحه الجدول التالي عن J. B. Lee في كتابه المعنون بالـ *Principales endocrinology* :

Structure	Compound	Effect on blood pressure	Effect on nonvascular smooth muscle (uterus/intestine)
↑ [increasing polarity]			
	(PO ₄ soluble)	Transient increase	Very active
	(ether soluble)	Decrease	Very active
		Decrease	Inactive
↓ [increasing lipophilicity]			

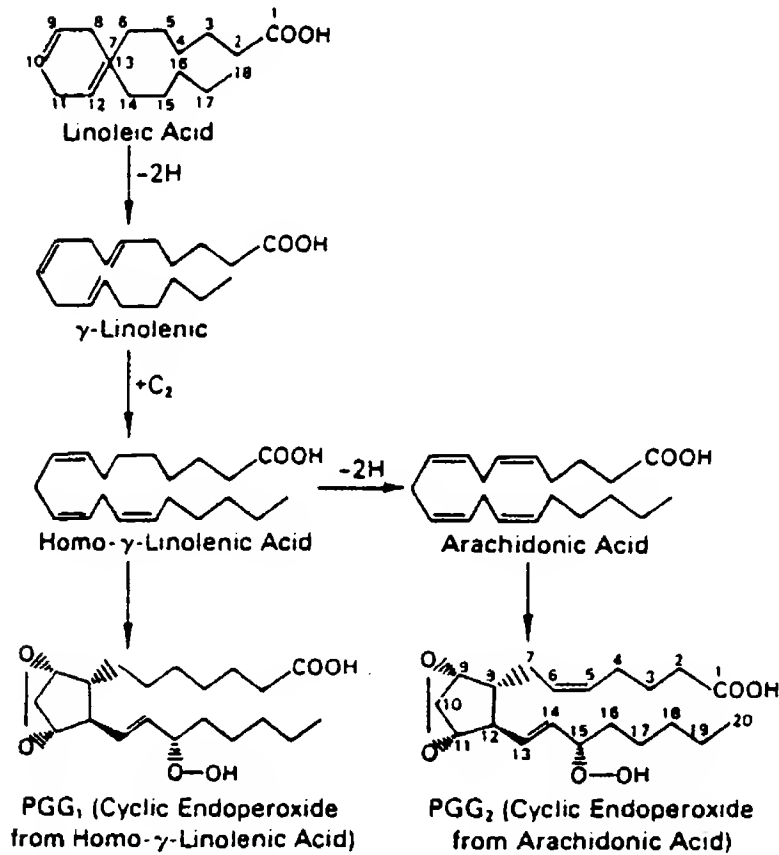
ونود أن نذكر أن الـ (PGF) هو أكثر البروستاجلاندينات ذوبانا في الماء . وهو يحتوي علي مجموعتين إيدروكسيل علي ذرات الكربون أرقام ٩ و ١١ . وهو يلعب دورا رئيسيا في إنهاء الحمل حيث ينشط إنقباض عضلات الرحم عند الولادة .

ويقع الـ (PGE) وسطا بين الـ (PGF) والـ (PGA) فيشارك تلك المجموعتين نشاطيهما كما يشاركهما في البدائل الموجودة علي الحلقة الخماسية . فيحتوي علي مجموعة إيدروكسيل علي ذرة الكربون رقم ١١ كما هو الحال في الـ (PGF) وعلي مجموعة كيتونية علي ذرة الكربون رقم ٩ كما هو الحال في الـ (PGA) . وعليه فإن للـ (PGE) له تأثيرات كل من الـ (PGF) والـ (PGA) من حيث قدرة علي تنبيه الإنقباض العضلي وخفض ضغط الدم .

أما الـ (PGA) فيحتوي علي مجموعة كيتونية علي ذرة الكربون رقم ٩ ورابطة زوجية بين ذرتي الكربون ١٠ و ١١ ويظهر نشاط عكس نشاط الـ (PGF) فتأثيره ضعيف علي إنقباض العضلات الملساء وله القدرة علي خفض ضغط الدم .

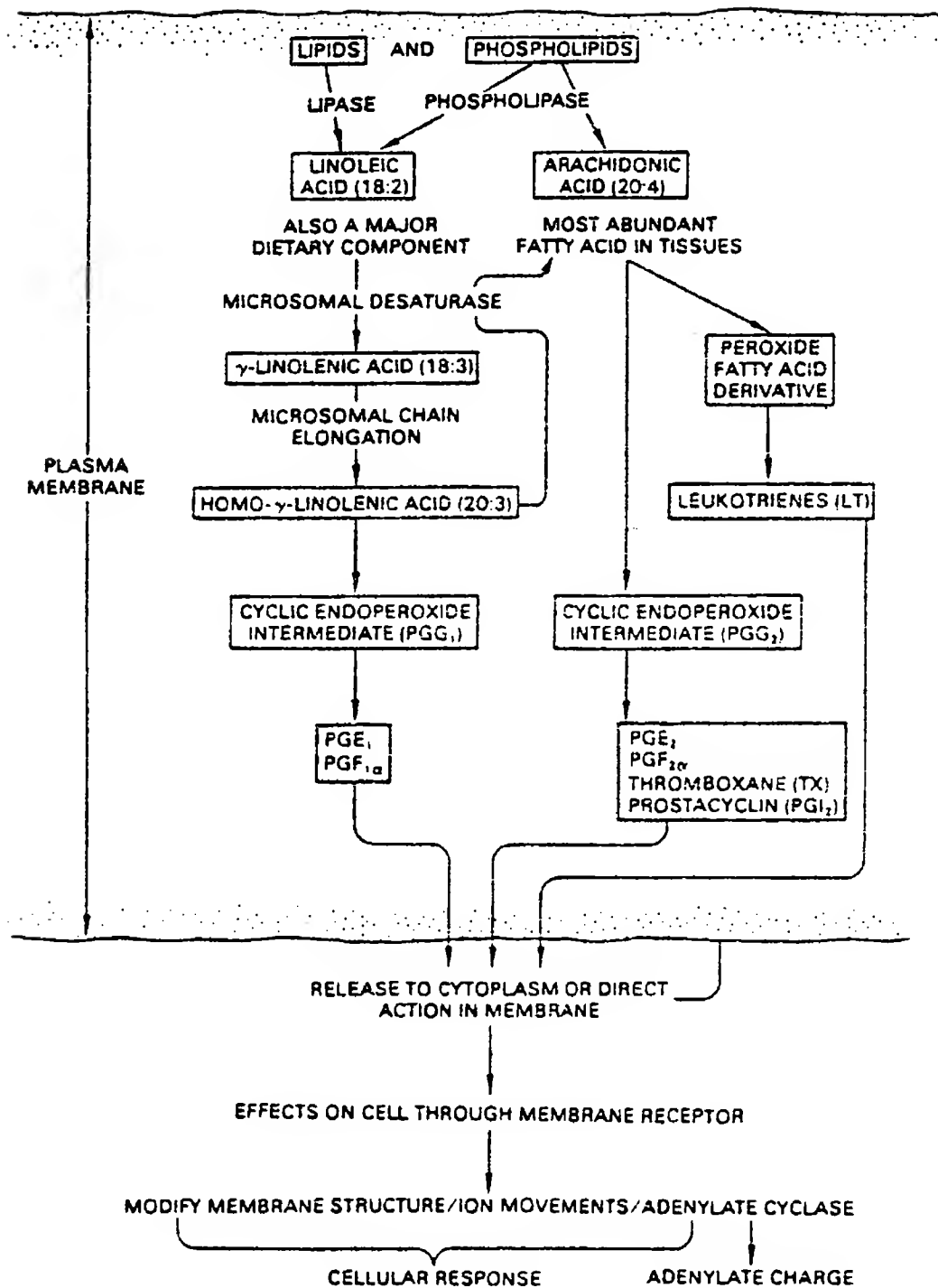
ويكتب إسم البروستاجلاندين مقترنا برقم وحرف لاتيني مثل الـ (PGF_{2α}) ويمثل الرقم (٢) عدد الروابط الزوجية في المركب أما الحرف (α) فيمثل وضع البديل علي ذرة الكربون رقم (٩) حيث يكون في هذه الحالة في الوضع (ألفا) (أي تمتد خلف مستوي الحلقة بعيدا عن إتجاه القارئ) وهو ما يميز تركيب الـ (PGF_{2α}) . وإذا أضفنا رقم (٢) إلي الرقم السابق فإن الرقم الناتج (وهو ٤ في هذه الحالة) يوضح عدد الروابط الزوجية في الحمض الدهني الطبيعي المكون لهذا البروستاجلاندين . وقد يقرن إسم الحمض الدهني الطبيعي المكون للبروستاجلاندين بعض الأرقام والحروف توضع بين قوسين مثل arachidonic acid (20:4w6) عندئذ يشير الرقم (٢٠) إلي عدد ذرات الكربون المكونة للحمض الدهني أما الرقم (٤) فيشير إلي عدد الروابط الزوجية أما (w6) فتشير إلي عدد مجاميع الميثايل في سلسلة الحمض من نهاية

المركب حتي ظهور أول رابطة زوجية فيه وعددها في حمض الأراكيدونيك ٦ مجموعات ميثايل ويمكن توضيح ذلك في الشكل التالي الذي يبين تحويل الأحماض الدهنية المؤدية إلي إنتاج المركب الوسطي (endoperoxide) في تخليق البروستاجلاندينات .



السمات العامة للبروستاجلاندينات Pgs : General Aspects of

يلخص الشكل التالي طريقة تخليق البروستاجلاندينات ومشتقاتها من ليبيدات الغشاء الخلوي للخلايا المخلقة لها . كما يصور إفراز ناتج التخليق النهائي داخل سيتوبلازم الخلية ثم تأثيراتها البيولوجية :



ويتضح من هذا الشكل أنه عند تنبيه تخليق البروستاجلاندينات في الخلية - يتم إفراز الحمض الدهني الطليعي - والذي عادة من يكون حمض الأراكيدونيك - من ليبيدات غشاء الخلية. بمساعدة إنزيم الـ Phospholipase A₂ بالتعاون مع إنزيم الـ PG synthetase لـ يتج المركب الوسطي الحلقة cyclic endoperoxide الذي يكون :

(١) PGE₂ , PGF₂α , and PGI₂ في الخلايا المخوية علي إنزيم PGI₂ synthetase

(٢) أو TX and TXA₂ في الخلايا التي تحتوي علي TX synthetase .

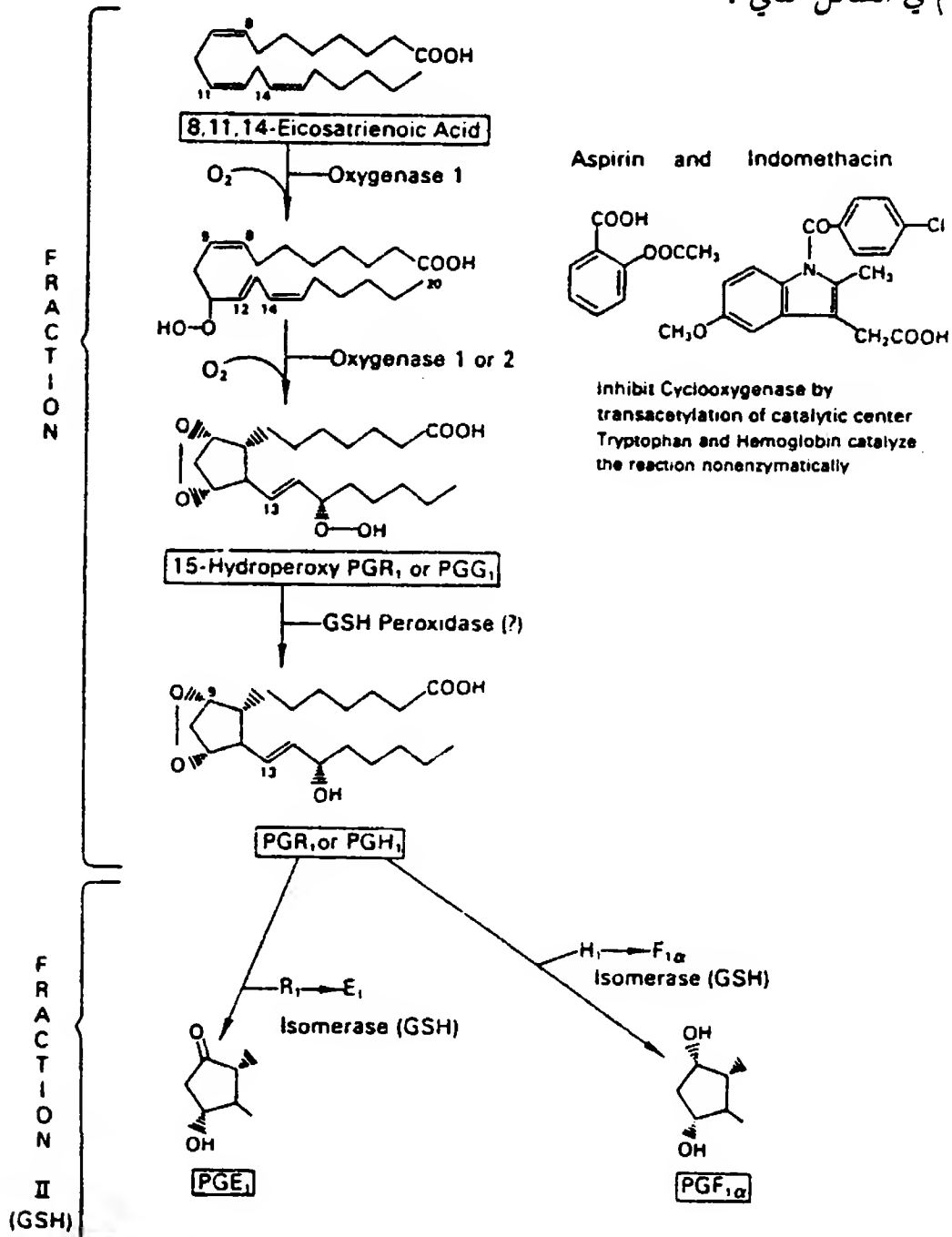
وعندما يكون الحمض الدهني الطليعي هو (3 : 20) homo - γ - linolenic acid يتكون مركب وسطي حلقي cyclic endoperoxide مختلف يكون بدوره بروستاجلاندينات من نوع PGE₁ و PGF₁α . وعليه فيعتمد نوع البروستاجلاندين المتكون في خلية ما علي نوع الحمض الدهني الطليعي بالإضافة إلي نوعية الإنزيمات الموجودة في تلك الخلية .

التخليق الحيوي للبروستاجلاندينات : Biosynthesis of Prostaglandins

يمكن تصوير ميكانيكية التخليق الحيوي للبروستاجلاندينات تحت تأثير النظام

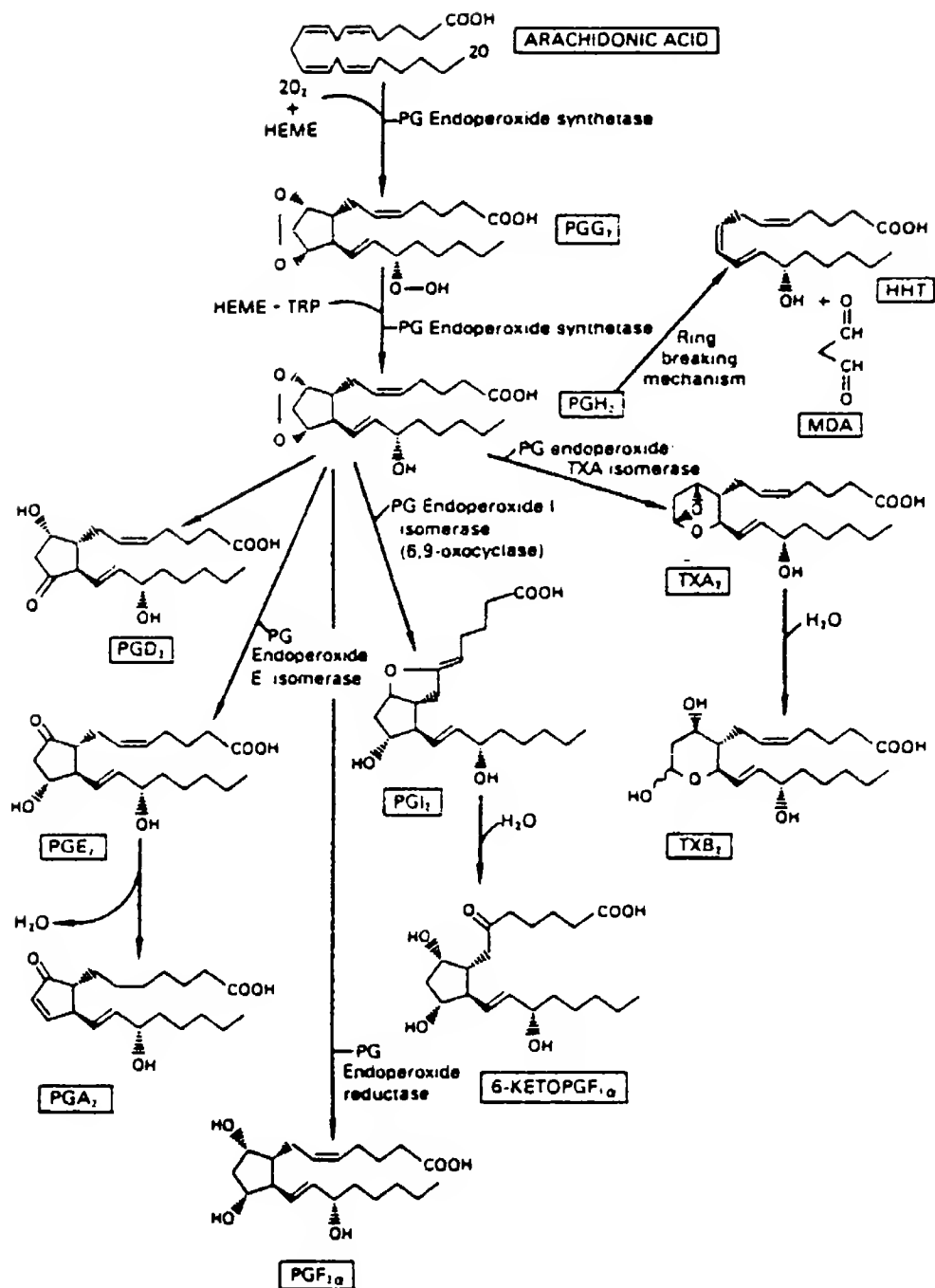
الإنزيمي المعروف بالـ PG synthetase الموجود في ميكروسومات خلايا الحويصلات المتوية

في الأغنام في الشكل التالي :

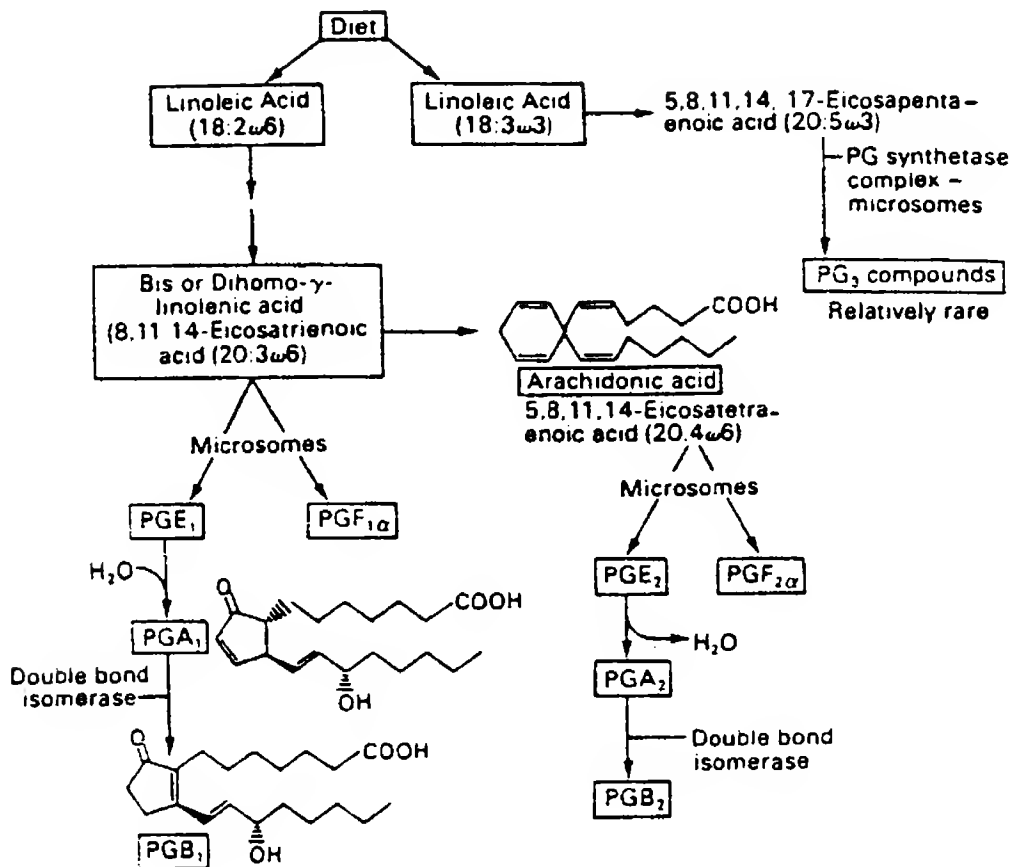


ويتكون هذا النظام الإنزيمي من مجموعة من الإنزيمات فيتكون المركب الحلقي البيروكسيدي الوسيطى cyclic peroxide intermediate علي خطوتين من الأكسجة Oxygenation يتم تحفيزها بواسطة إنزيمين منفصلين . ويتم تحويل المركب الحلقي الوسيطى البيروكسيدي إلي مركب يحتوي علي مجموعة إيدروكسيل علي ذرة الكربون ١٥ (C-15 hydroxylated form) بمساعدة إنزيم الـ (Glutathione peroxidase) أو إنزيم الـ (GSH Peroxidase) ويمكن تنبيه حدوث هذا التفاعل بطريقة غير إنزيمية بواسطة خليط من الترتوفان والهيموجلوبين . ويشار إلي هذه المجموعة من التفاعلات بالجزء الأول Fraction I .

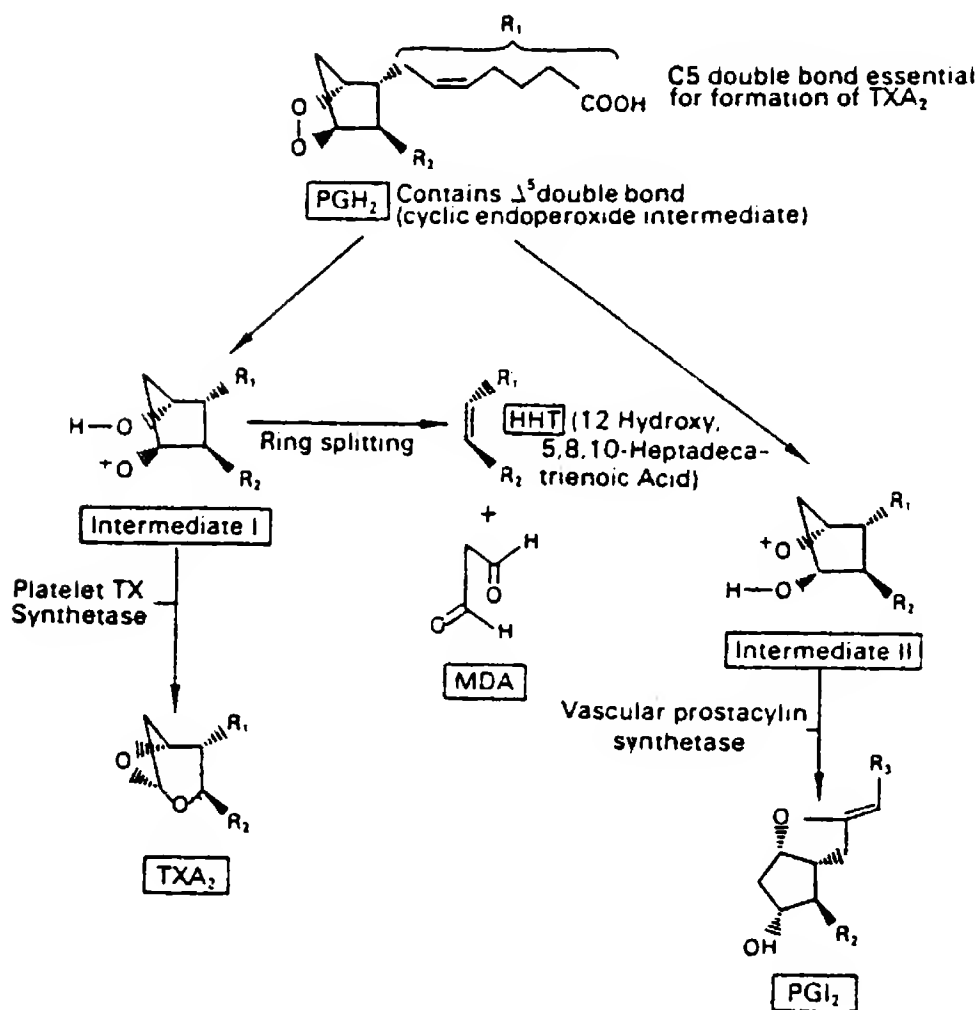
ويتم تحفيز التفاعلات التالية بواسطة إنزيمات Glutathion - requiring isomerases والتي قد تكون مطابقة للـ Ligandin - (GHS- s - transferase) - والذي يشار إليه علي أن له نشاط 3 kitosteroid isomerase - 4-5 Δ ويحتاج إلي أنيون الجلوتاثيون كعامل مساعد محفز وينحصر تأثير الإسبرين (أستيل حمض السليسيليك) أو الإندوميثازين (indimethacin) في أستلة (acytulate) إنزيم الـ (PG endoperoxide synthetase) فيفقد نشاطه علي الأكسجة (cyclooxygenase activity) وليس نشاطه البيروكسيدازي peroxidase activity ويمكن تصوير تخليق البروستاجلاندينات (PG) والبروستاسيكلين (PGI₂) والثرومبوكسان (TX) في الشكل التالي :



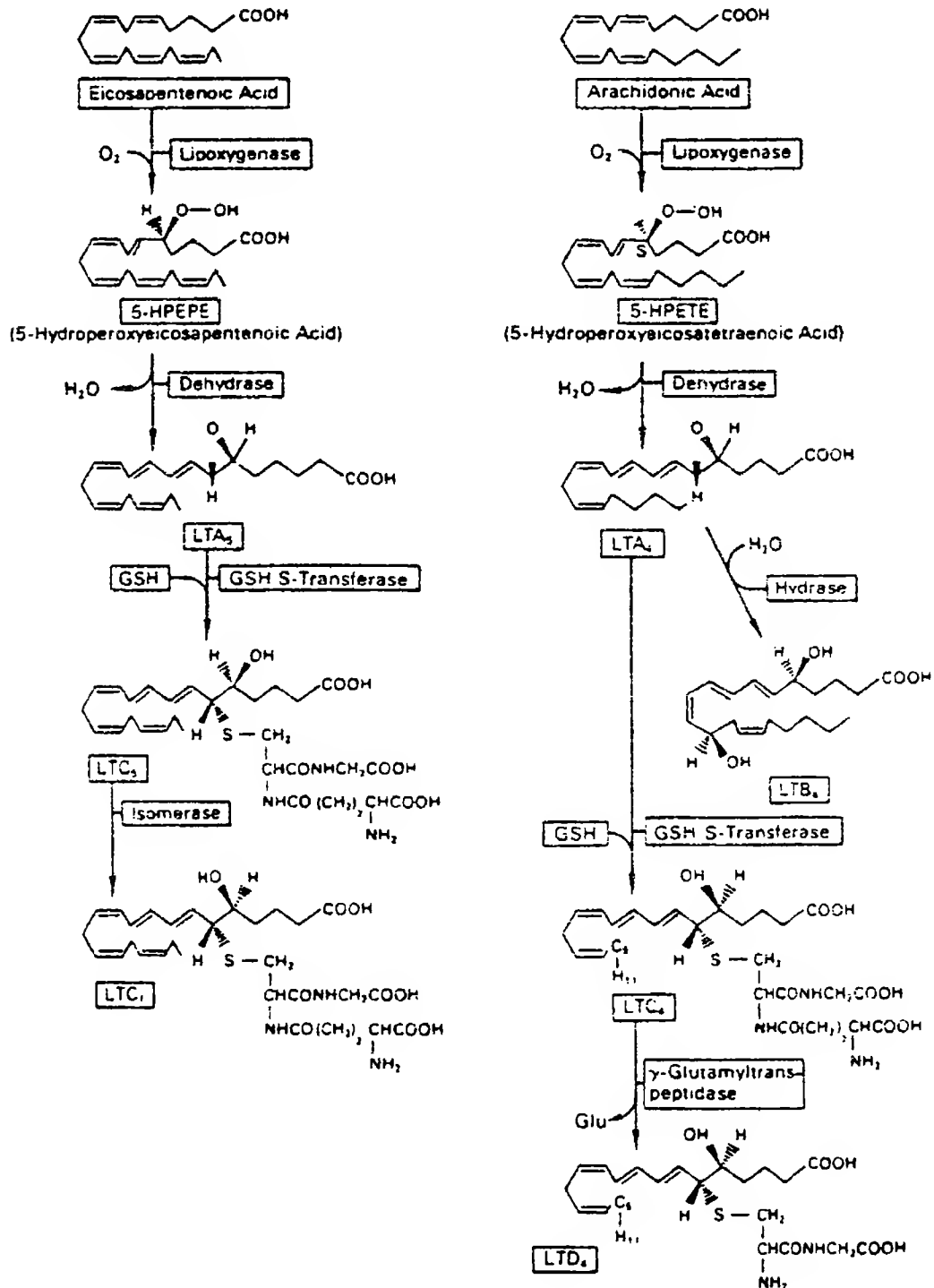
أما الشكل التالي فيصور النظرة العامة في التخليق الطبيعي للبروستاجلاندينات الشائعة وتلك الأقل شيوعاً :



ويصور الشكل التالي الميكانيكية المحتملة حدوثها في تكوين الثرومبوكسان من النوع (TXA₂) والبروستاسيكلين من النوع (PGI₂) من الـ (PGH₂) :



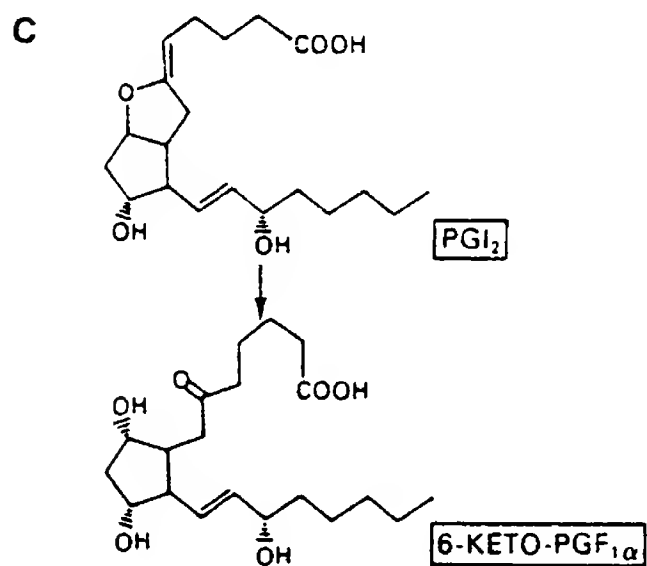
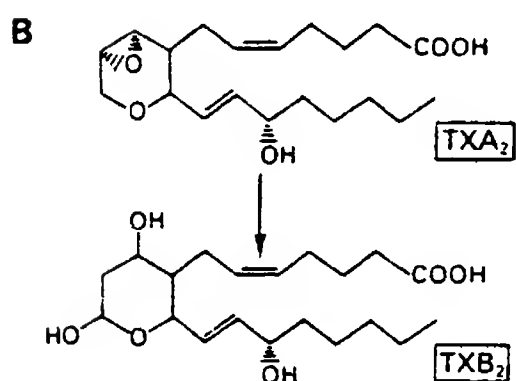
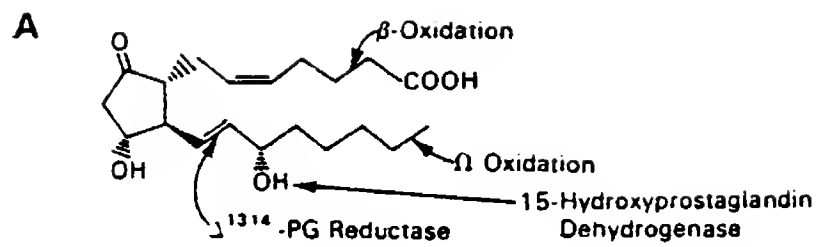
ولقد تم إكتشاف قسم جديد من المركبات يسمى الليبوكوترينات (Leukotriene LT) تشتق من حمض الأراكيدونيك دون تكوين المركب الوسيطى الحلقي البيروكسيدي بل بحدوث تحوير في حمض الأراكيدونيك أو بعض الأحماض الدهنية الأخرى كما يتضمن الشكل التالى :



وكما هو واضح في الشكل - يوجد ستة ليكوترينات علي الأقل . ويحتوي الليكوترينات LTC_5 , LTC_4 , LTC_1 علي الجلوتاثيون بينما يحتوي الـ LTC_4 سيستينيل جليسين Cystenylglycine كما تحتوي سلسلة المركبات من النوع (D) علي شق من حمض أميني كبريتي . وكما سبق أن أوضحنا فإنه لا تتكون أي من هذه المركبات عن طريق تكوين المركب الحلقي الوسطي البيروكسيدي بل يتكون مباشرة من تمام تأكسد Peroxidatin الحمض الدهني عند ذرة الكربون رقم ٥ . وتعتبر الليكوترينات نشطة في إحداث إنقباض الشعب الهوائية (bronchoconstriction) في الرئة والممرات الهوائية . ولذا فهي ذات أهمية حيوية في إحداث الأزمات الربوية (Osthma) .

التمثيل الغذائي للبروستاجلاندينات Metabolism of the prostaglandins :

يتم التمثيل الغذائي للبروستاجلاندينات في مواقع علي التركيب البنائي تختلف باختلاف البروستاجلاندين أو مشابهاه وهو ما يوضحه الشكل التالي . وفيه يصور الشكل (A) التمثيل الغذائي للبروستاجلاندين والشكل (B) التمثيل الغذائي للثرومبوكسانات (TXA_2) والذي يتم تحويله إلي (TXB_2) أما الشكل (C) فيمثل التمثيل الغذائي للبروستاسيكلين (PGI_2) الذي يتم تمثيله إلي ($PGF_{1\alpha}$) .



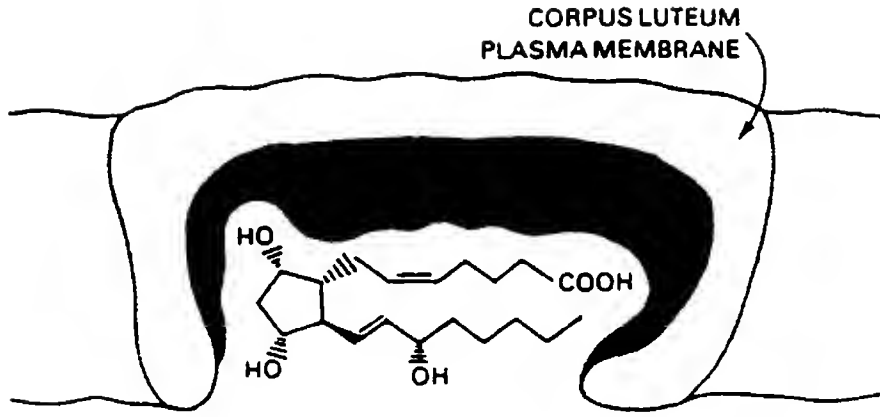
إرتباط البروستاجلاندينات بالسيرم :

يختلف شدة إرتباط البروستاجلاندينات بالسيرم باختلاف أنواعها . وترتيب البروستاجلاندينات الآدمية تبعا لشدة إرتباطها بالسيرم كالآتي
 $(PGA) > (PGE_1) > (PGF_{2\alpha})$
ولما كان ترشيح الـ (PGA_1) يتم ببطء بالمقارن بباقي البروستاجلاندينات فإن ذلك يشير إلى شدة تفاعلها مع سيرم الدم .

مستقبلات البروستاجلاندينات :

لقد أصبح من المتفق عليه وجود مستقبلات البروستاجلاندينات ومشتقاتها على أغشية الخلايا ذات الإستجابة لفعالها . وتقاس تلك المستقبلات عن طريق قياس قابليتها لتنبية الـ $(adenylate\ cyclase)$ أو زيادة نسبة الـ $(cAMP)$ داخل الخلايا .
ويبدو أن هناك نوعان من المستقبلات على أغشية مختلف الخلايا واحد للبروستاجلاندينات $(PGEs)$ والذي يكون الـ $(cAMP)$ هو رسالته الثانوية والثاني خاص بالبروستاجلاندين $(PGF_{2\alpha})$ والذي قد يكون رسالته الثانوية هي الـ (GMP) . وتتطابق أو تماثل مستقبلات البروستاسيكلين (PGI_2) على غشاء الصفائح الدموية ومستقبلات البروستاجلاندين (PGE) . وعليه تنشأ أهمية الـ (PGI_2) لميكانيكية الصفائح الدموية من الحقيقة القائلة بأن الـ (PGI_2) متاح في تيار الدم على صورة هرمون في الدورة الدموية ولو بصورة محدودة . ويوجد مستقبل البروستاجلاندين (PGE_1) في الكبد والجسم الأصفر والرحم وخلايا النسيج الدهني وخلايا الغدة التيموسية .

كما تم عزل مستقبل البروستاجلاندين $(PGF_{2\alpha})$ من الجسم الأصفر للأغنام . ويمكن تصوير طريقة إرتباطه بمستقبله بالجسم الأصفر في الشكل التالي :



وتوجد مستقبلات خاصة بالثرميوكسان (TX) تختلف عن مستقبلات البروستاجلاندينات . كما قد يوجد مستقبلات خاصة بالليكوترينات (LTs) حيث أمكن عزل وتنقية مستقبلات للـ (LTC₄) والـ (LTD₄) .

التأثيرات البيولوجية للبروستاجلاندينات

: Therapeutic Abortion Agent كعامل إجهاض علاجي (PGF_{2α}) البروستاجلاندين

عند نهاية فترة الحمل الطبيعية - تبدأ الولادة نتيجة زيادة إفراز الكورتيزول الحر من الجنين نتيجة تغيرات مؤقتة في نشاط الهيوثالاماس الجنيني . وبزيادة هرمون الـ (ACTH) وإنخفاض مستوى السرم من الـ (Transcortin) يزداد تركيز الكورتيزول الحر في الدورة الدموية بشكل كبير . ويؤدي ذلك إلى حدوث نقص واضح وشديد في معدل تكوين البروجسترون من البلاستا مما يزيد من تنبيه تخليق الإستراديول والبروستاجلاندين (PGF_{2α}) وإفراز الأوكسيتوسين. وتعمل كل هذه التغيرات على إحداث إنقباضات في الرحم لدفع الجنين إلى الخارج . من ذلك يستعمل الـ (PGF_{2α}) كعامل يحدث لإجهاض العلاجي عن طريق حقنه في الغشاء الأمنيوسي (Interamniotic injection) إما منفرداً أو بعد خلطة بالأوكسيتوسين أحياناً . وتبدو أن خلايا الرحم تحتوي على مستقبلات الـ (PGF_{2α}) غير أنه لا يعرف حتى الآن طريقة ارتباط الـ (PGF_{2α}) بمستقبله ولا الطريقة التي يتم بها إحداث الإستجابة في الخلايا بعد حدوث ذلك الارتباط . غير أنه يبدو أن هذا الارتباط ينشط معدل دخول أيونات الكالسيوم وزيادة تركيزها في سيتوبلازم الخلية الرحمية مما يؤدي إلى زيادة قدرة الخلايا العضلية على الإنقباض .

تأثير البروستاجلاندين (PGE₂) على البكرياس :

لقد أثبتت المعلومات الحديثة على قدرة الـ (PGE₂) على تنبيه إفراز الجلو كاجون والإنسيولين إذا حقن بمعدلات صغيرة (ميكرومول) . وحيث أن إفراز الجلو كاجون يسبق إفراز الإنسيولين فإن إفراز الإنسيولين قد يكون نتيجة تأثير إفراز الجلو كاجون أكثر من كونه نتيجة الإستجابة للـ (PGE₂) . وقد يكون للبروستاجلاندين المذكور تأثير ناقل لمنبهات الجلو كاجون المعروفة .

تأثير البروستاجلاندين علي الجهاز العصبي الذاتي :

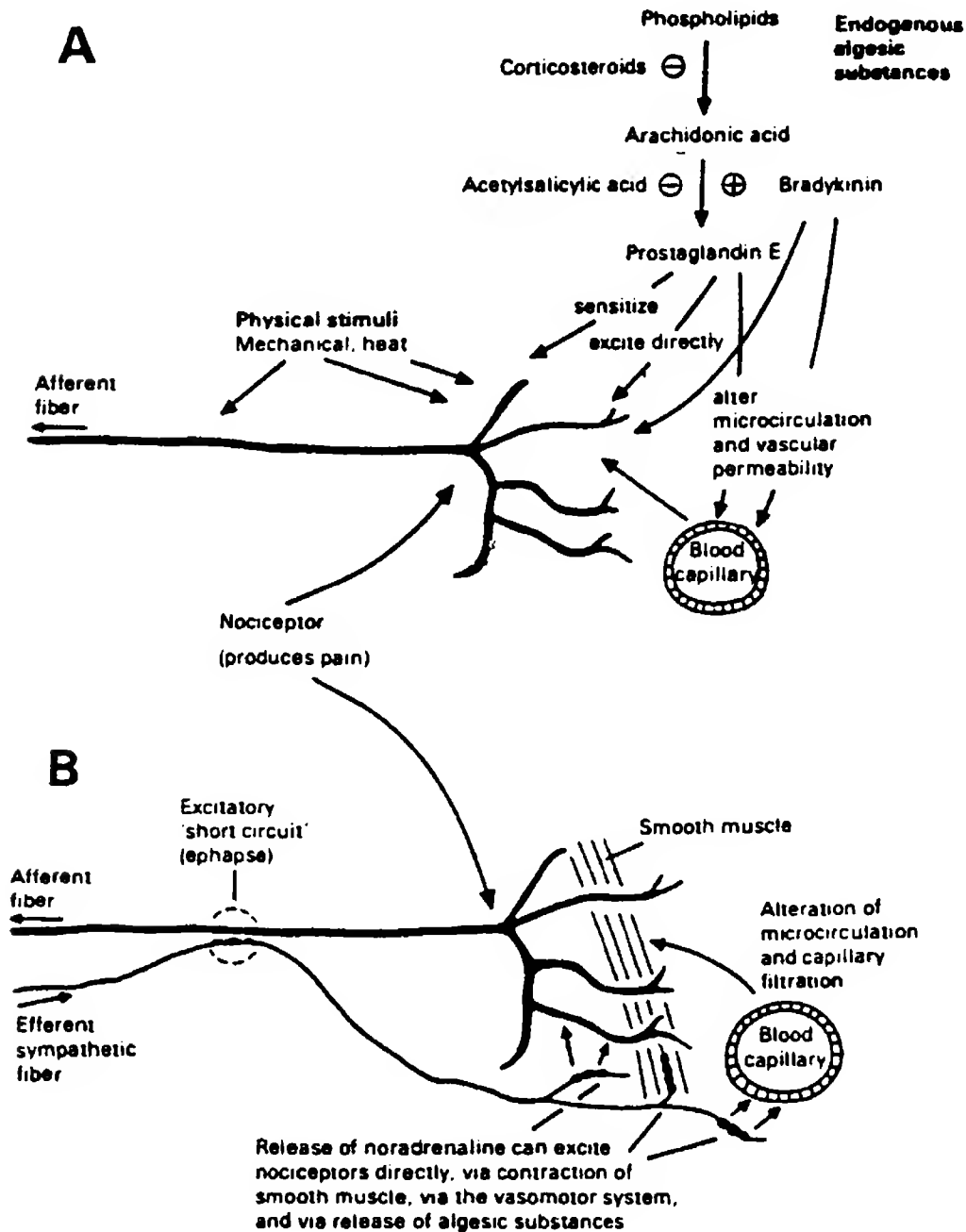
يسبب تنبيه الأعصاب السمبثاوية إفراز البروستاجلاندينات (PGEs) . وتثبط الـ (PGEs) عملية الانتقال الأدرينرجي (adrenergic transmission) عن طريق تثبيط الاستجابة للناقلات العصبية الأدرينية (adrenergic transmitter) علي مستوى ما بعد الاتصال . كما يثبط إفراز الناقل العصبي من نهايات العصب . وتظهر البروستاجلاندينات (PGFs) تأثيرات عكسية فهي عادة تزيد أو تقوي إستجابات النهايات العصبية للنورإبينفرين . ويمكن للـ (PGF_{2α}) من تسهيل إفراز الإبينفرين من نخاع غدة فوق الكلية .

البروستاجلاندينات وميكانيكية حدوث الشعور بالألم :

تعتبر ميكانيكية حدوث الشعور بالألم من العوامل اللازمة لاستمرار الحياة والبقاء . حيث يعتبر الألم الحاد نذير للكائن الحي لسرعة البحث عن أسباب حدوث الألم وعلاج تلك الأسباب . أما الألم المزمن فهو أكثر تعقيدا . إلا أن تقسيم الألم إلي حاد ومزمن يسهل الهدف من دراسة الألم .

وتحدث مستقبلات الألم - عند تهيجها بواسطة منبه مؤلم فعال - الألم عن طريق الألياف العصبية الواردة (afferent nerve fibers) كما يتضح من الشكل التالي الذي يوضح مستقبل الألم (nociceptor) وطريقة إنتقال الألم . ويوضح الجزء (A) منه مستقبل الألم والظروف البيئية . وتمثل مستقبل الألم من الناحية التشريحية تفرعات شجرية (arborization) ليفة عصبية واردة تتميز بقدرتها علي التنبيه أو التهيج (excitability) نتيجة تأثير تنبيهات طبيعية وإفراز داخلي لمواد مؤلمة (algesic) . وقد تكون لتلك المواد تأثير غير مباشر حيث تظهر هذا التأثير عند وجود كمية دقيقة جدا منها في الدورة الدموية (microcirculation) . وتسهل معظم تلك المواد مثل الـ (bradykinin) عمليات تخليق البروستاجلاندين مما يزيد من تأثير الإفرازات المحدثة للألم . ويمكن لتلك الإفرازات المحدثة للألم من تثبيط تخليق الـ (PGE)

أما الجزء (B) من الشكل فيمثل مستقبل الألم وبيئة وميكانيكية التأثيرات السمبثاوية المحتملة والتي تسبب إثارة ذلك المستقبل . ويمكن للألياف العصبية السمبثاوية الصادرة (sympathetic efferents) إثارة مستقبلات الألم تحت ظروف معينة .



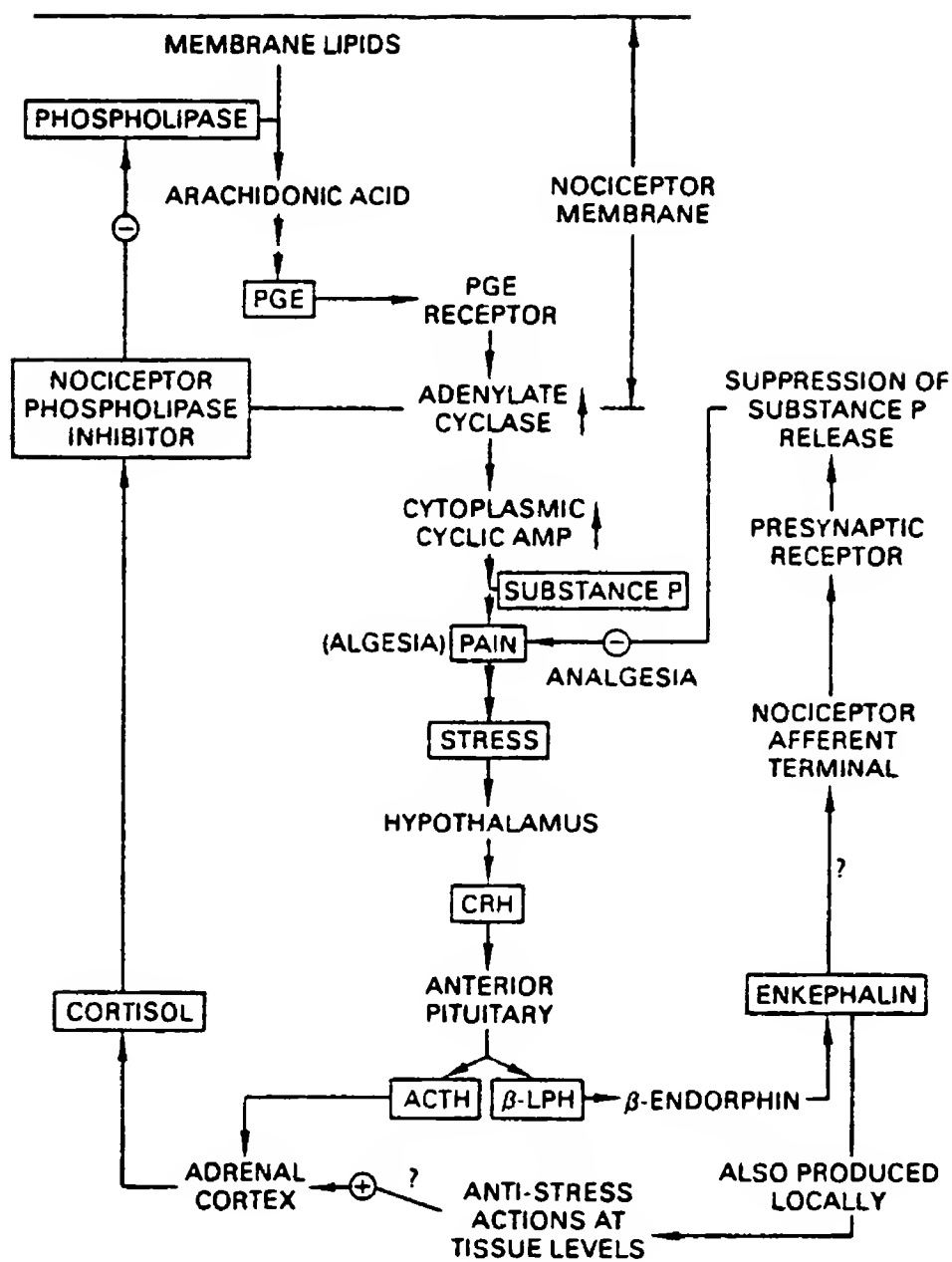
من ذلك نرى أن لكثير من المواد الكيميائية القدرة علي إثارة مستقبلات الألم أو تهيئتها لنقل بعض المثبرات الأخرى (A) مما يؤدي إلي إحداث الألم . وتشمل تلك المركبات والتي تفرز داخليا (Endogenous) علي البروستاجلاندين (PGE) والبراديكينين (Bradykinin) ويشار إليها علي أنها المواد المحدثة للإحساس بالألم (algesic substances) أو العوامل المحدثة للألم . كما تعتبر المادة (P) (Substance P) من ضمن مواد هذه المجموعة . ويعتقد أن هذه المادة عبارة عن ناقل لإشارات الألم . ويتم إفرازها من مستقبلات الألم الموجودة عند نهاية العصب . ويزداد درجة اشتعال الألم أو الإحساس به حسب درجة أو فترة حدوث المنبه . ويمكن للبروستاجلاندينات والعوامل الأخرى المحدثة للألم (algesics) إحداث الألم بوضوح عند وضعها علي جلد الإنسان . ويمكن للبروستاجلاندين (PGE₂) خفض قدرة مستقبلات الألم والمنبهات الأخرى مثل الحرارة . ويكون تأثير البروستاجلاندينات علي مستقبلات الألم - علي ما يبدو - من خلال قدرتها علي تنبيه adenylate cyclase ومستوي الـ (cAMP) والتي لها علاقة مباشرة بإحداث الألم .

ويحدث الألم نتيجة حدوث منه مؤدي إلي الإلتهاب أو الجرح أو أي منه عصبي آخر وتحدث جميعها إفراز الأحماض الدهنية المكونة للبروستاجلاندينات من فوسفوليبيدات الغشاء الخلوي . ويخلق البروستاجلاندين بواسطة نظام إنزيمي خاص (PG synthetase system) . يختلط البروستاجلاندين (PGE) المتكون بالغشاء الخلوي ويرتبط بمستقبلاته محدثا تنبيه إنزيم الـ (adenylate cyclase) الذي يعمل علي رفع مستوي الـ (cAMP) . ولم يعرف حتي الآن ما إذا كان الـ (cAMP) لازما لإحداث الألم أو لإفراز مادة معينة (Substance P) أو ما إذا كان الـ (PGE) مجرد عامل محدث لتغيرات في غشاء مستقبل الألم تؤدي إلي تهيجه . غير أن إرتفاع مستوي الـ (cAMP) يحدث الألم بطريقة أو بأخرى . كما أنه إذا إستمر الألم فإنه يؤدي إلي إحداث إستجابة إجهادية (Stress response) عن طريق الهيوثالاماس الذي يفرز هرمون الـ (CRH) لينبه إفراز هرمون الـ (ACTH) من النخامية الغدية وبالتالي ينبه إفراز

الكورتيزول من قشرة غدة فوق الكلية . ويتكون بالإضافة إلى هرمون الـ (ACTH) هرمون الببتا ليوتروبين (Lipotropin - β) بكميات متكافئة ويتحول إلى هرمون الإنكفالين (enkephalin) عن طريق الببتا إندورفين (β - endorphin) ويرتبط الإنكفالين بمستقبل على غشاء الخلية الذي إما أنه يتكامل مع مستقبل البروستاجلاندين (PGE) بطريقة معينة أو يكون رسالة ثانوية تضاد تأثير الـ (cAMP) .

وقد يؤدي ارتفاع مستوى الكورتيزول في الدورة الدموية إلى تكوين عديد بيتيد يعرف بالليوكورتين (Lipocortin) (وزنه الجزيئي حوالي ٤٠.٠٠٠) في نفس الخلية التي تم فيها تكوين البروستاجلاندينات (PGEs) والذي يثبط إنزيم الـ (Phospholipase A2) وبالتالي يوقف تخليق البروستاجلاندينات (PGEs) المحدثة للألم . غير أن ذلك يتم بطريقة أبطأ من إحداث الألم بتأثير الإنكفالين . ويوجد بالإضافة إلى ذلك ارتباط عصبي بين الهيوثالاماس ونخاع غدة فوق الكلية الذي يفرز الإبينفرين (epinephrine) والإنكفالينات (enkephalins) بكميات كبيرة . غير أنه من غير المعروف وظيفة إنكفالينات النخاع فقد يكون لها تأثير موجب مضاد للألم وآثار إجهاده عن طريق تأثيرها على الأعصاب الطرفية .

ويمثل الشكل التالي تصور لنموذج لتأثيرات البروستاجلاندينات (PGEs) مقابل الإنكفالين (enkephalins) والجلوكوكورتيكويدات (glucocorticoids) في إحداث الألم . وتلخص معلومات هذا الشكل ما سبق أن أوضحناه رغبة منا في زيادة الإيضاح .



تأثيرات البروستاجلاندينات المضادة للتأثيرات الكلوية الرافعة لضغط الدم :

تفرز الكاتيكولامينات كاستجابة لبعض المنهات (مثل الخوف) محدثة إفراز الرينين من خلايا مجاورات الكريات الكلوية (Juxtaglomerular). ينبه الرينين تكوين الأنجيوتنسين II مما يسبب ارتفاع ضغط الدم الناشئ عن ارتفاع إنتاج الألدوستيرون وزيادة معدل إمتصاص أيونات الصوديوم وإنقباض حدر الأوعية الدموية . ويؤدي ارتفاع ضغط الدم إلى إنباس سواردهم إلى نخاع الكلي فيزداد إفراز البروستاجلاندين من نوع الـ (PGI₂) أو الـ (PGE₂) .

تأثير البروستاجلاندينات علي نظام الصفائح الدموية (the platelet system) :

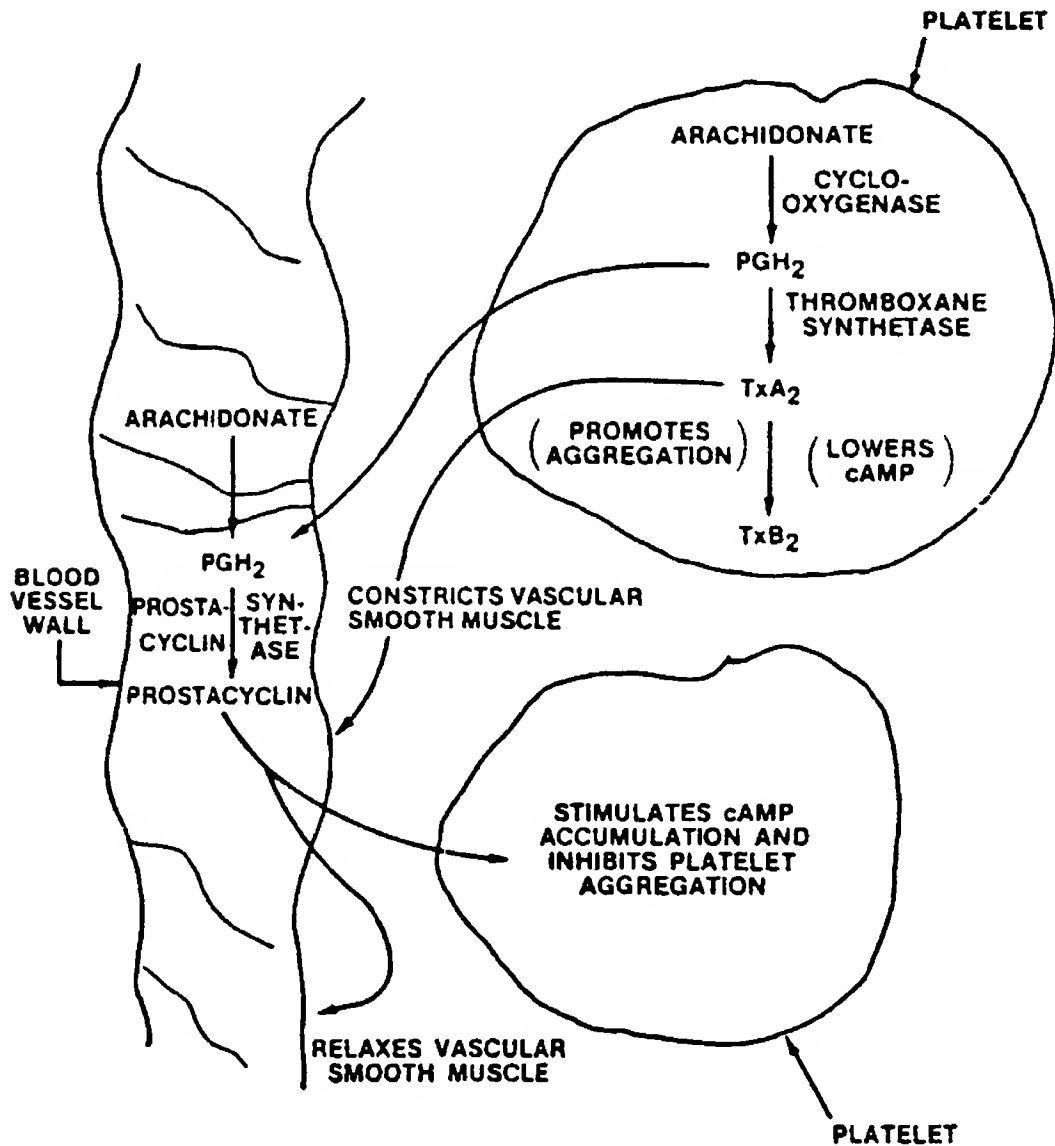
يظهر كل من البروستاسيكلين (PGI₂) Prostacyclin والثرومبوكسان

Thromboxane (TX A₂) تأثيرات متضادة كما يتضح من الجدول التالي :

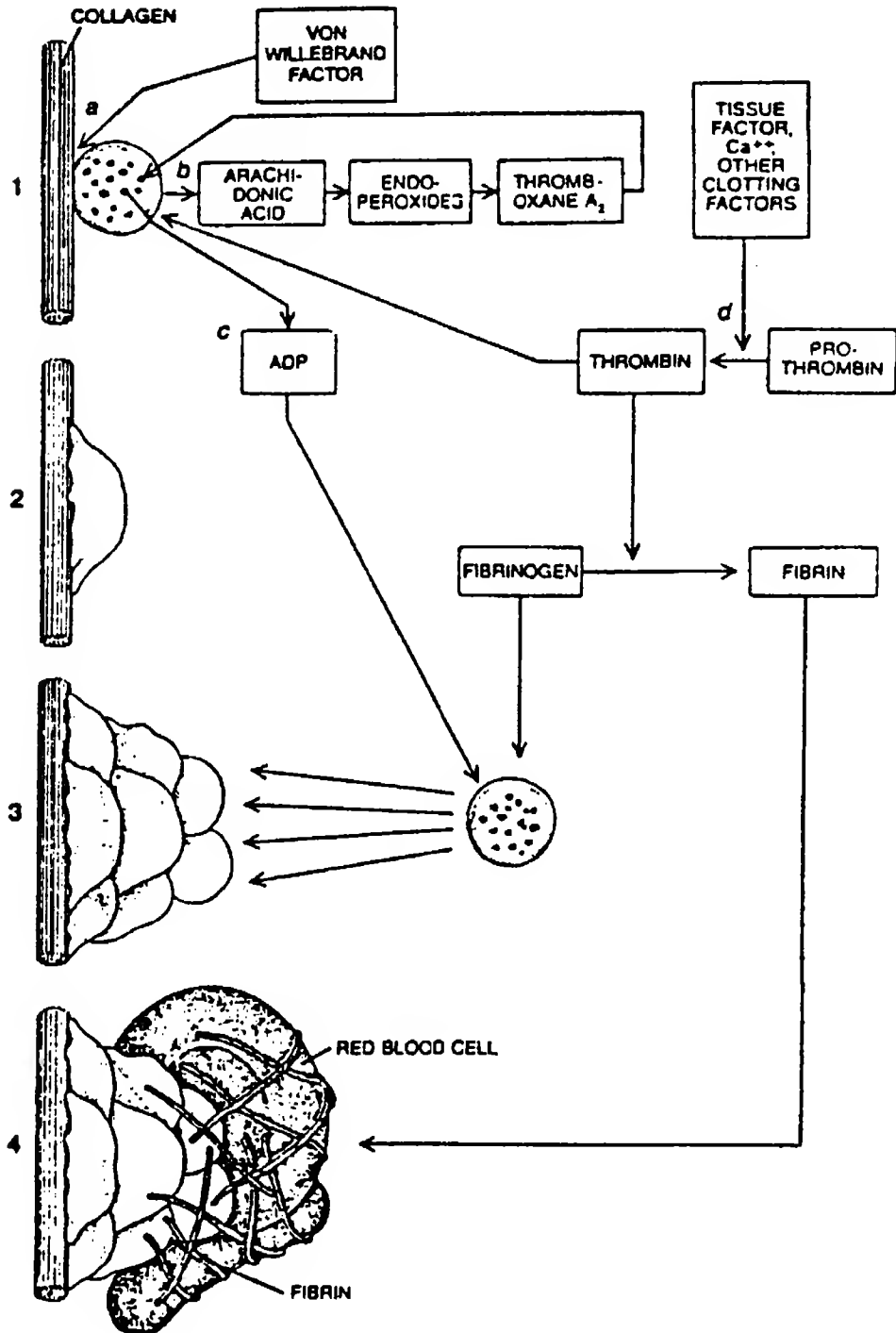
التأثير	Thromboxane (TX A ₂)	Prostacyclin (PGI ₂)
تجمع aggregation الصفائح الدموية	تنبه	تثبط
الشرابين الناجية	إنقباضها	إنبساطها
ضغط الدم	ترفع	تنخفض

وتعتبر الجروح والتعرض للكولاجين في حدر الأوعية الدموية كافية لإحداث تجمع للصفائح الدموية . حيث يتم خروج أو إفراز الأراكيدونات (arachidonate) من أغشية الصفائح الدموية فيتم إنتاج الثرومبوكسان Thromboxane (TX A₂) . يحدث الثرومبوكسان إفراز أيونات الكالسيوم من مخازنها داخل الجسم فيرتفع تركيزها . ويسبب هذا الإرتفاع في تركيز أيونات الكالسيوم تثبيط إنزيم الـ adenylyate cyclase الذي يتم تكوينه طبيعيا بفعل البروستاسيكلين Prostacyclin (PGI₂) الموجود بالدورة الدموية والمخلتق في حدر الأوعية الدموية . كما ينبه إرتفاع أيونات الكالسيوم أيضا إفراز حبيبات كثيفة (dense granules)

من الصفائح الدموية غنية بالـ (ADP) والسيراتونين (serotonin) . يرتبط الـ (ADP) بالصفائح الدموية فيجعل سطحها لزجا مما يؤدي إلى تجمعها . ويمكن تمثيل ما سبق في الشكل التالي الذي يبين نموذج للثبات الذاتي للصفائح الدموية في الإنسان .



وتتكون السدة المانعة للتزيف Hemostatic plug - التي تساعد في عملية إعادة تكوين الأنسجة المقطوعة نتيجة للجروح - من الصفائح الدموية . ويمثل الشكل التالي خطوات تكوين هذه السدة المانعة .



ويبين الشكل السابق التفاعلات المعقدة والحادثة بين مكونات الصفائح الدموية والمواد الأخرى المشتركة في تكوين السدة المانعة للنزيف والجلطات (Thrombi) والتي يمكن تقسيمها إلى :

(١) يثبط إتصال الصفائح الدموية بالكولاجين في وجود عامل (von willebrand factor) المشار إليه بالحرف (a) خطوات التفاعل (b) الذي ينبه إفراز الـ (ADP) من الحبيبات الكثيفة (c) .

(٢) يتغير شكل تلك الصفائح الدموية حيث تمتد خارج الكولاجين وتفقد إحتوائها علي الحبيبات (degranulates) .

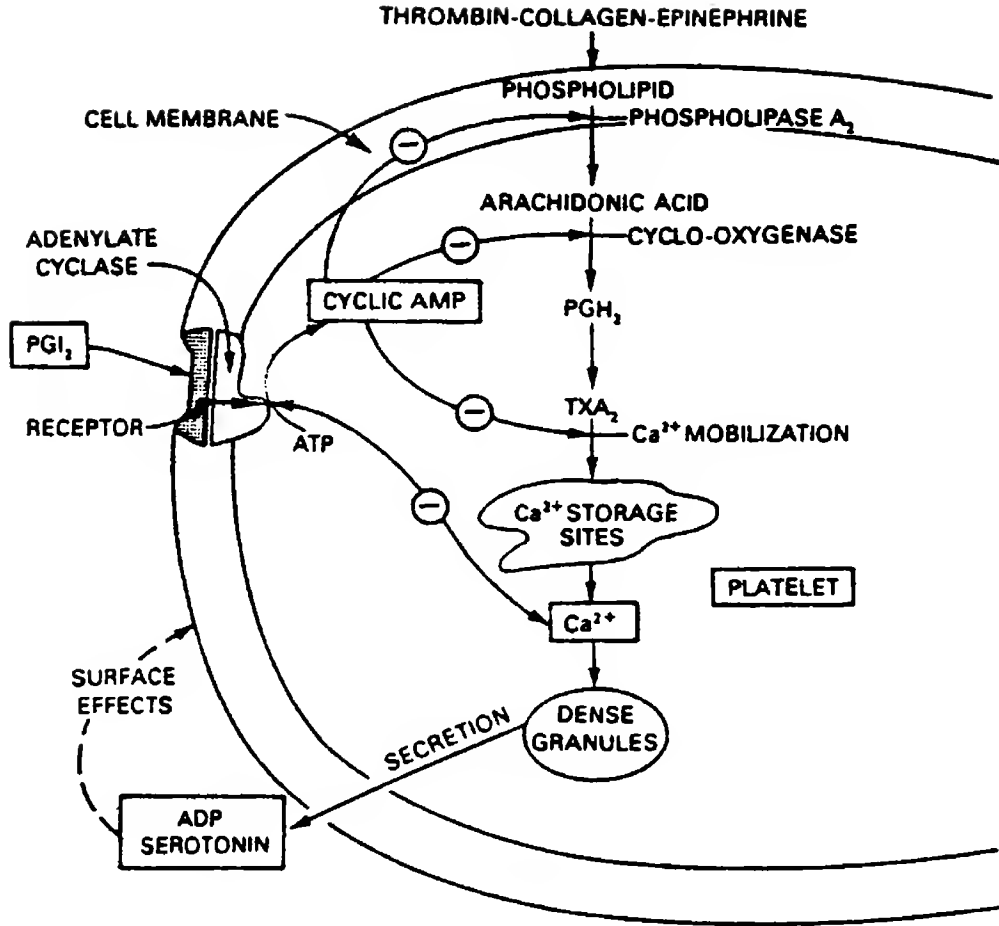
(٣) ويتم في الوقت نفسه سلسلة من الخطوات تشمل عامل النسيج (tissue factor) وأيونات الكالسيوم والعوامل الأخرى المحدثه للجلطة حيث تحول البروثرومين (Prothrombin) الموجود في البلازما إلى ثرومين (Thrombin) (تفاعل (d)) الذي يتكون أيضا علي سطح الصفائح الدموية . وينبه الثرومين التكون الفيبرينوجين (fibrinogen) الموجود في البلازما والصفائح الدموية حيث يحوله إلى فيبرين (fibrin) .

(٤) تقوم خيوط الفيبرين المتكونة بتقوية السدة المانعة للنزيف. وعند هذا الحد تنتهي الخطوات المانعة للنزيف أو تستمر لتكوين جلطة (Thrombus) كبيرة تحتوي علي كرات دموية حمراء . وتحت الظروف الطبيعية وعندما لا يكون هناك أي منبه لإنتاج الثرومبوكسان

Thromboxane (TX A₂) في الصفائح الدموية ينبه البروستاسيكلين (PGI₂) Prostacyclin بإستمرار إرتفاع الـ (cAMP) في الصفائح الدموية الذي يثبط بدوره إنتقال أيونات الكالسيوم المخزنة داخليا ونشاط إنزيم الـ (Phospholipase A₂) وإنزيم الـ Cyclooxygenase .

ويصور الشكل التالي العلاقات بين المنبهات المؤثرة علي جدار خلية الصفيحة

الدموية (الثرومين - الكولاجين - الإينفرين) والثرومبوكسان (TX A₂) وأيونات الكالسيوم والبروستاسيكلين (PGI₂) وإنزيم الـ adenylate cyclase .



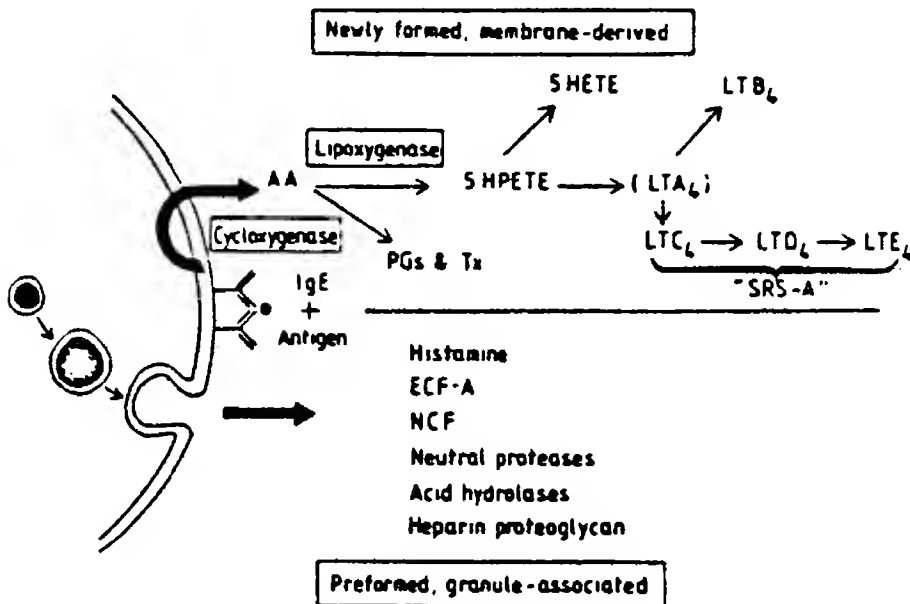
: Leukotriens الليكوترينات

لقد ظهر حديثاً أن الليكوترينات أهمية خاصة في تقدم معلوماتنا عن بعض الأمراض مثل الربو التنفسي (Asthma). ويمكن تعريف الليكوترينات علي أنها المواد الأساسية التي تبطئ تفاعل مواد الحساسية (anaphylaxis) مثل الـ (SRS or SRS-A). والليكوترينات شديدة الارتباط بتفاعلات زيادة الحساسية مباشرة. ويسبب الـ SRS - الذي يمكن عزله من رئة الخنزير والإنسان - ببطء الاستجابات الانقباضية. أما الـ SRS-A - الذي

يتكون من الأراكيدونات - فله قدرات شديدة وفعالة في إنقباض الشعب الهوائية في الرئة لمدة طويلة . وتوصف مركبات الـ SRS علي أنها ليوكوترينات (LTs) . ولقد تم عزل الليوكوترينات (LTC), (LTB), (LTA) من الخلايا الدموية البيضاء المتعددة الأنوية في الأرنب

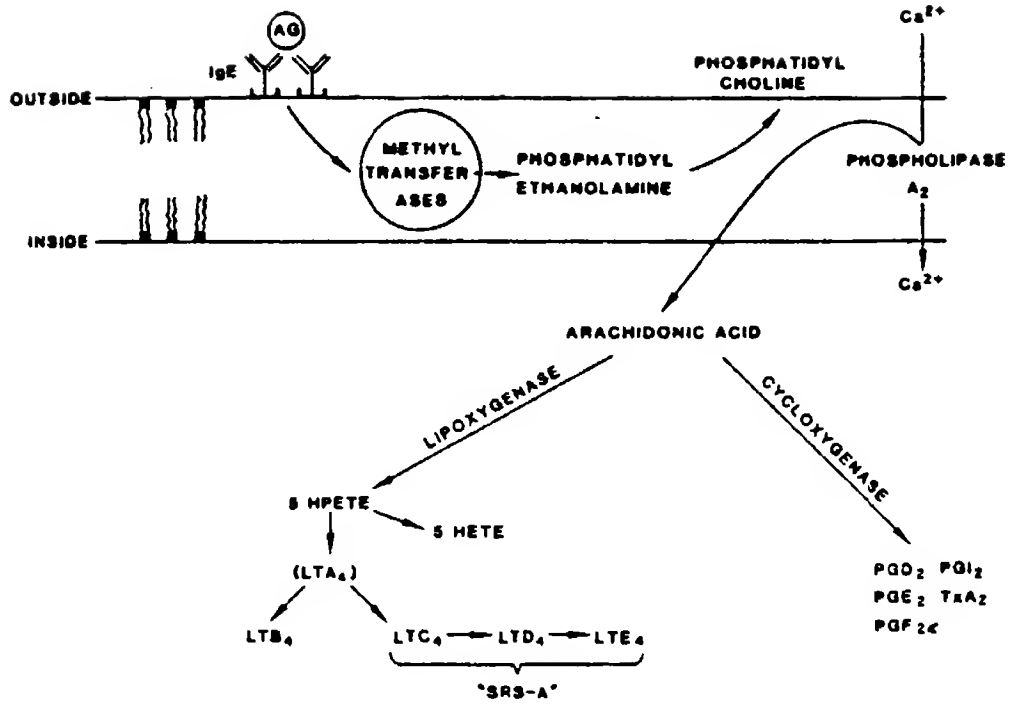
الليوكوترينات والربو LT and Asthma :

الربو مرض معقد يحدث - إلي حد ما - نتيجة ضيق حاد في الممرات الهوائية التنفسية وتنتج العوامل الوسيطة ذات الأدوار المختلفة في إحداث أعراض هذا المرض من الخلايا الصارية للشعب الهوائية (mast cells in bronchus) . وتؤثر تلك العوامل الوسيطة - إما بطريقة مباشرة - علي أنسجة الممرات الهوائية أو بطرق غير مباشرة تشمل تحديد الخلايا الملتهبة . وقد تتكون بعض تلك العوامل داخل الخلية الصارية بينما يتكون البعض الآخر من الغشاء البلازمي وتشمل المجموعة الأخيرة الليوكوترينات (LTs) والتي تلعب دورا جوهريا في الربو أو ضيق التنفس . ويمكن تلخيص هذين القسمين من العوامل الوسيطة في الشكل التالي الذي يمثل العوامل الوسيطة الناتجة من الخلايا الصارية (mast cells) المحدثة لزيادة الحساسية .



ويعتبر المستامين أحد الإفرازات الرئيسية للخلايا الصارية والتي يحدث - تجريبيا - زيادة سريعة ووقتها في مقاومة المر الهوائي الناتج من تأثير المستامين علي العضلات الملساء للشعب الهوائية . . وتشمل الإفرازات الأخرى علي عامل الحساسية المعروف بإسم (Neutrophil chemotactic factor ECF -A) وعامل الحساسية المعروف بإسم (Neutrophil chemotactic factor NCF) والعوامل الأخرى المذكورة في الشكل السابق .

نتج العوامل المتكونة في الغشاء الخلوي من الحمض الدهني الأراكيدونيك والذي يتم إفرازه من الغشاء بواسطة تأثير إنزيم الـ (Phospholipase A₂) علي الفوسفاتيديل كولين (Phosphatidyl - choline) والفوسفوليبيدات الأخرى . وعندما يتفاعل الألرجين (Allergen) مع الجلوبيولين المناعي (Ig E) في الغشاء الخلوي يتم تنشيط إنزيمات الـ (Methyltransferases) التي تحفز تحويل Phosphatidylethanolamin إلى Phosphatidylcholine الذي يحدث تغيرات في الغشاء تؤدي إلى فتح بوابات أيونات الكالسيوم فتدخل تلك الأيونات من خارج الفراغ البين خلوي لتعمل علي خروج حمض الأراكيدونيك من فوسفوليبيدات الغشاء الخلوي وتخلق البروستاجلاندينات (PGs) أو البروستاسيكلين (PGI₂) أو الثرومبوكسان (TX) من هذا الحمض في وجود إنزيم (cyclooxygenase) أو تكوين الليكوترينات (LT) من الأحماض الدهنية الغير هيدروكسيلية (nonhydroxy fatty acids) في وجود إنزيم الـ (Lipoxygenase) ويمكن تصوير ذلك في الشكل التالي الذي يوضح التفاعلات الحادثة في الغشاء الخلوي والمودية إلى تحرير حمض الأراكيدونيك من فوسفوليبيدات الغشاء الخلوي وتكوين أو تخليق البروستاجلاندينات ومشتقاتها .



ولقد نالت الليكوترينات (Lts) إهتماما خاصا في السنوات الأخيرة لأنها تملك أنشطة خاصة بالمادة التي لها القدرة على التفاعل البطيء مع أي مادة تنتج من دخول مركبات غريبة في الجسم والتي تسبب الحساسية (slow reacting substance of anaphylaxis). ويعتبر الحمض الدهني (5-HPETE hydroperoxyeicosatetraenoic acid) الحمض الطبيعي المكون للليكوترينات. وتحتوي الليكوترينات على مجموعة (5-hydroxy) وثلاثة روابط ثنائية إقترانية (conjugated). وبدائل قطبية أخرى مثل الجلوتاثيون (GSH) كما في الليكوترين (LTC_4) وتحتوي أكثر الليكوترينات فعالية على رابطة زوجية من النوع (cis) ورابطتين من نوع (trans). ويمكن ترتيب الليكوترينات من حيث فاعليتها في إحداث

إنقباض العضلات الناعمة كما يلي :

$$LTD_4 > LTC_4 > LTE_4$$

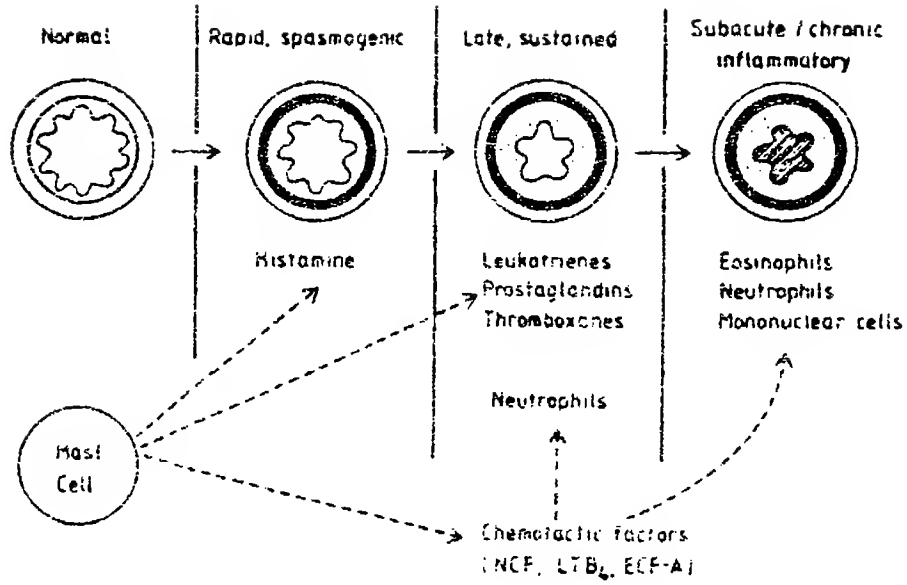
وللبروستاجلاندينات والثرومبوكسينات الأخرى تأثير على العضلات الملساء حيث تعمل الـ TXA_2 , $PGF_2 \alpha$, PGD_2 على إنقباض تلك العضلات بينما للـ PGE_2 تأثير باسط قليلا لتلك العضلات . وللبروستاجلاندينات PGE_2 , PGD_2 , PGL_2 تأثيرات أخرى على نفاذية المهتامين والبراديكينين $bradykinin$ وعليه فينما يسبب المهتامين إنقباض إنتقالي لعضلات الرئة في الإنسان فإن الليوكوترينات LTC_4 , LTD_4 تسبب طول الإستجابة وربما تمثل عوامل ضيق التنفس .

ويمكن تقسيم إعاقه الشعب الهوائية bronchial obstruction إلى ثلاثة مراحل :

- (١) مرحلة الإنقباض السريع Rapid spasmogenic phase
- (٢) مرحلة الإنقباض المستمر Sustained phase
- (٣) مرحلة الإلتهاب تحت حاد Subacute inflammatory phase

وقد تحدث تلك المراحل الثلاثة في تتابع بعد بدء إفراز عوامل الخلايا الصارية الناتجة من تفاعل الألرجين (allergen) والجلوبين المناعي (Ig E) أو منبهات غير مناعية أخرى مثل العدوي والمجهود أو التنشيط التكميلي complement activation .

ويمكن تصوير تلك المراحل في الشكل التالي الذي يصور عوامل الخلايا الصارية الوسيطة وإعاقه الممرات الهوائية في حالة حدوث ضيق التنفس الشعبي .



وقد تحدث المرحلة الأولى (الإنقباض السريع) نتيجة تأثير الهستامين . بينما ترتبط مرحلة الإنقباض المستمر أو الحاد بالليوكوترينات . وترتبط المرحلة الأخيرة بتنشيط الخلايا الصارية . وقد تلعب الليوكوترينات دورا في تفاعلات المرحلة الأخيرة طالما كانت هناك إنقباضات مستمرة في العضلات الملساء للشعب الهوائية . ويمكن تثبيط تفاعلات المرحلة الأخيرة بواسطة الجلو كوكورتيكويدات والتي تعمل علي منع إفراز حمض الأراكيدونيك بتشجيع تخليق الليوكورتين (Lipocortin) وهو عديد يتيد مبط لإنزيم الفوسفوليپاز (Phospholipase A2) كما سبق أن ذكرنا .

الغدة التيموسية

Thymus Gland

مقدمة :

تلعب الغدة التيموسية والعديد من عديدات الببتيد التي تنتجها خلاياها دورا هرمونيا هاما في تنظيم المناعة في الجسم . ويؤثر العدد الهائل من العوامل التي تنتجها الخلايا المشتقة من الغدة التيموسية - بدرجة أو بأخرى - علي تخليق أو إنتاج الجلوبيولين المناعي بواسطة الخلايا المنتجة للأجسام المضادة (antibody) .

وقد تنتج الغدة التيموسية مركبات خاصة تنظم إفراز هرمونات بعض الغدد الأخرى مثل إفراز هرمون البرولاكتين من خلايا الـ (Lactotrops) في النخامية الغدية . وعليه فإذا كانت الغدة التيموسية تنظم إفراز هرمونات النخامية الغدية ، لذا فمن الممكن حدوث هذا النوع من التنظيم عن طريق ميكانيكية التأثيرات الإغذائية العكسية (Feedback regulation) الذي يمكننا - في حالة البرولاكتين - من تفسير ظاهرة زيادة مستواه في حالات حدوث الإجهاد (stress) .

موقع الغدة وشكلها الظاهري :

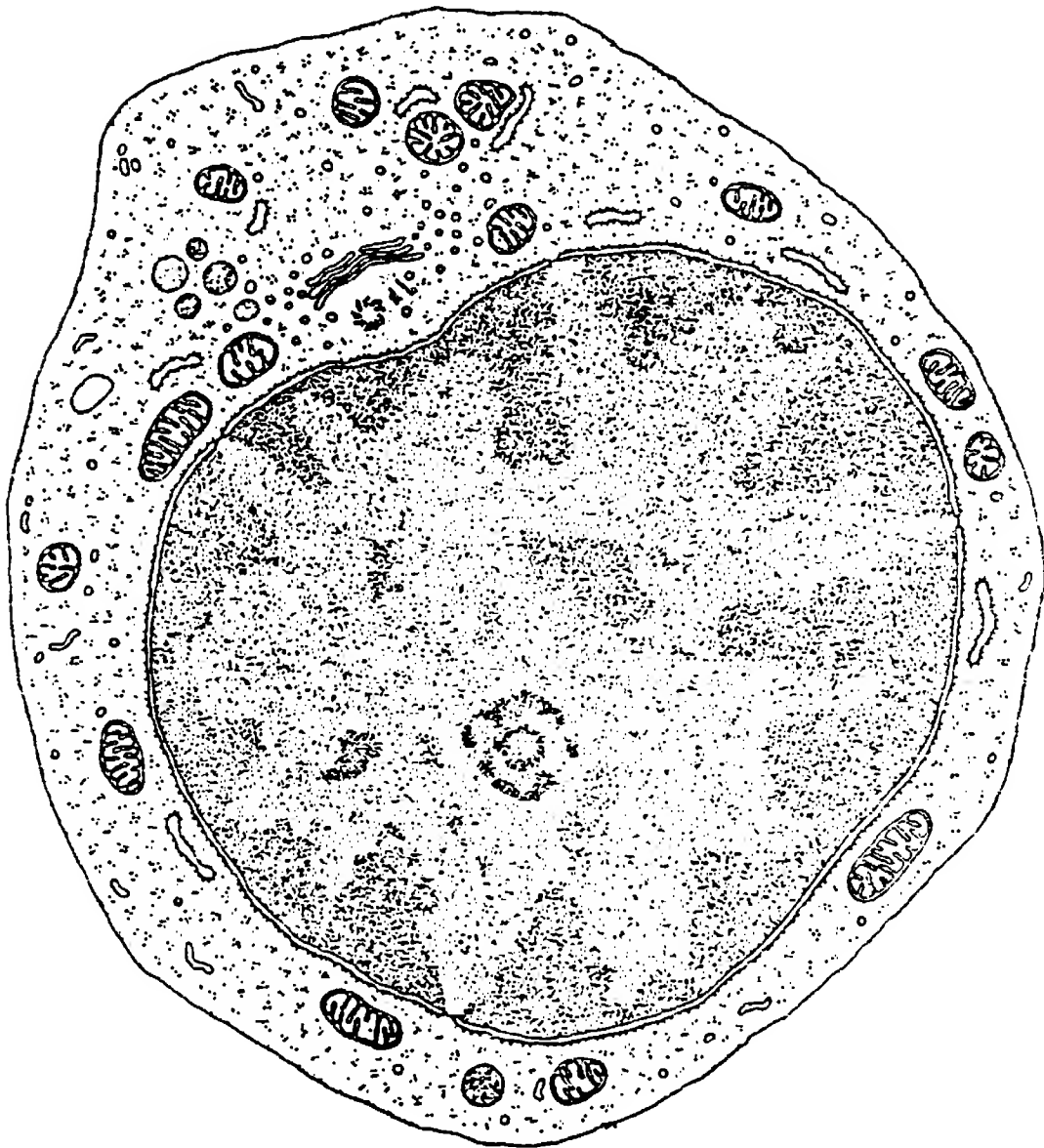
تقع الغدة التيموسية عند مؤخرة الرقبة ومقدمة الصدر . وتمتد علي جانبي القصبة الهوائية . أما في الإنسان فتقع الغدة فوق القلب . ويختلف شكل الغدة من جنس حيواني إلي آخر . فهي في الطيور مثلامكونة من عدة فصوص حمراء اللون ممتدة علي جانبي العنق . ووزن الغدة النسبي كبير نسبيا عند الميلاد إذ يتراوح وزنها في عجول الأبقار من ٤٥٠ : ٦٠٠ جم عند عمر ٥ : ٦ أسابيع أما وزنها المطلق فكبير عند النضج الجنسي .

تنمو الغدة وتنطور في مراحل النمو الأخيرة . وتستمر بعد الميلاد ولمدة عدة أسابيع تبدأ بعدها في الإضمحلال بتقدم العمر . وتبقى فترة بسيطة بعد النضج الجنسي ثم تتلاشي نهائيا . أما في الإنسان فتبدأ الغدة في الإنكماش تدريجيا بعد الولادة . ويرتبط معدل الإنكماش في حجم الغدة بتقدم العمر نتيجة لتزايد نشاط قشرة غدة فوق الكلية وزيادة مستوي هرمونات الجلو كورتيكويدات في الدورة الدموية . وخلايا الغدة التيموسية حساسة جدا لتأثيرات الجلو كورتيكويدات عن طريق وجود مستقبلاتها علي تلك الخلايا . لذا تبدأ الغدة التيموسية في الإضمحلال (involute) تحت تأثير هذه الهرمونات . ويوضح الشكل التالي موقع وشكل الغدة التيكوسية في الإنسان حديث الولادة .



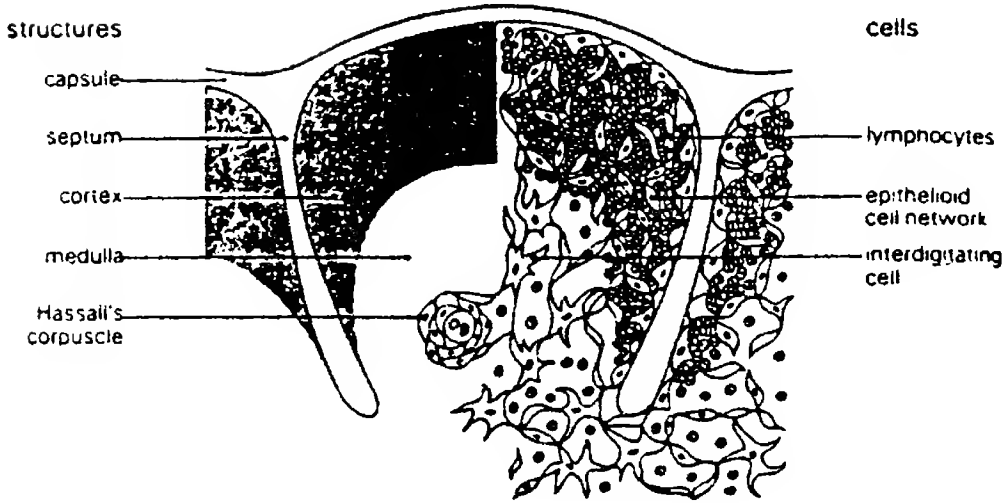
وتحاط الغدة التيموسية بكبسولة من نسيج ضام رقيق . وتنقسم إلى فصين رئيسيين وينقسم كل فص من هذه الفصوص إلى فصيصات عديدة تنفصل عن بعضها بحاجز (septum) من نسيج ضام رقيق هو في الحقيقة امتداد داخلي من نسيج الكبسولة . وهو يحمل الأوعية الدموية . ويتكون كل فصيص من هذه الفصيصات من قشرة رقيقة خارجية - تتكون من خلايا طلائية شديدة الصبغ تشبه خلايا النسيج الليمفاوي للعقد الليمفاوية العادية وتسمى بالخلايا التيموسية (thymocytes) - يليها نخاع مكون من خلايا سائبة ضعيفة الصبغ نسبيا .

وفيما يلي شكلا يصور تركيب خلية الغدة التيموسية (thymocyte) المثالي كما يظهر تحت
المجهر الإلكتروني . ومنه يظهر مدي التماثل بين تركيب الخلية التيموسية والخلايا الليمفاوية .



التركيب الخلوي للغدة التيموسية :

يصور الشكل التالي التركيب الخلوي للغدة التيموسية



ويمكن تمييز طبقتين واضحتين تحت الكبسولة (capsule) وهي القشرة (cortex) من الخارج والنخاع من الداخل . وتكون القشرة من شبكة من خلايا طلائية (epithelioid cell network) يتخللها خلايا ليمفاوية (lymphocytes) وتصغ خلايا القشرة بلون داكن عند استعمال صبغة الهيماتوكسيلين أيوسين (hematoxylin eosin) أما النخاع فيتكون من خلايا سائبة باهتة اللون عند استعمال نفس الصبغة .

منشأ الغدة وتطورها :

تنشأ الغدة نتيجة حدوث نمو خارجي للخلايا الطلائية للجيوب الخيشومية الثالثة والرابعة (third and fourth brancial pouches) . وتكون الغدة التيموسية لجنين الإنسان ليمفاوية - في الغالب - وتظل علي هذا النحو أثناء مرحلة الطفولة بعدها تبدأ المكونات الليمفاوية في التناقص تحت تأثير جلوكوكورتيكويدات قشرة غدة فوق الكلية(علي ما يبدو) .

وقد تشتت الخلايا الليمفاوية أو تموت داخل الغدة التيموسية أو تكون الأعضاء الليمفاوية الطرفية . وتكون الفصوص لب الغدة . ولا تصبح تراكيب الفصوص واضحة قبل الشهر الثالث من الحمل (في الإنسان) . وحتى ذلك الوقت تبدو الغدة التيموسية كأنها عضو طلائي (epithelial organ) . وتحاط الفصوص الغدية بكبسولة مكونة حواجز من نسيج ضام.

وظائف الغدة التيموسية البيولوجية :

تدل الدراسات التي أجريت لمعرفة التأثيرات البيولوجية للغدة التيموسية علي أنها ذات علاقة وثيقة بتكوين الأجسام المناعية (antibodies) والخلايا الليمفاوية (lymphocytes) في الجسم . فلقد وجد أن نزع الغدة في الفئران حديثة الولادة يؤدي إلى نقص في الخلايا الليمفاوية وضعف تطور الجهاز الليمفاوي وفقد القدرة علي تكوين الأجسام المناعية وأنواع معينة من الأنتيجينات (antigens) . بينما يؤدي إستئصال الغدة في الحيوانات البالغة إلى إضمحلال الخلايا الليمفاوية مع عدم التأثير علي مقدرة الحيوانات علي إنتاج وتكوين الأجسام المناعية بطريقة طبيعية . ولقد أمكن إستعادة مقدرة الحيوانات - المنزوع غدها التيموسية - علي إنتاج وتكوين الأجسام المناعية بطريقة طبيعية بعد زرع الغدة بها . ويؤدي حدوث الحمل في الفئران المنزوعة الغدة إلى إستعادة مقدرتها علي تكوين وإنتاج الأجسام المناعية . مما يدل علي أن إفراز الغدة التيموسية للحنين ينتقل إلى الأم عن طريق المشيمة حيث يلعب دورا رئيسيا لإستعادة مقدرة الأم علي تكوين الأجسام المضادة .

مما تقدم بني الرأي الذي يرجح أن للغدة التيموسية المقدرة علي إفراز مادة نفاذة غير خلوية (non-cellular defusible material) قد تنتقل إلى الأم . ولقد دفع ذلك الكثير من الباحثين لتفسير التأثير البيولوجي للغدة التيموسية علي أساسين هما :

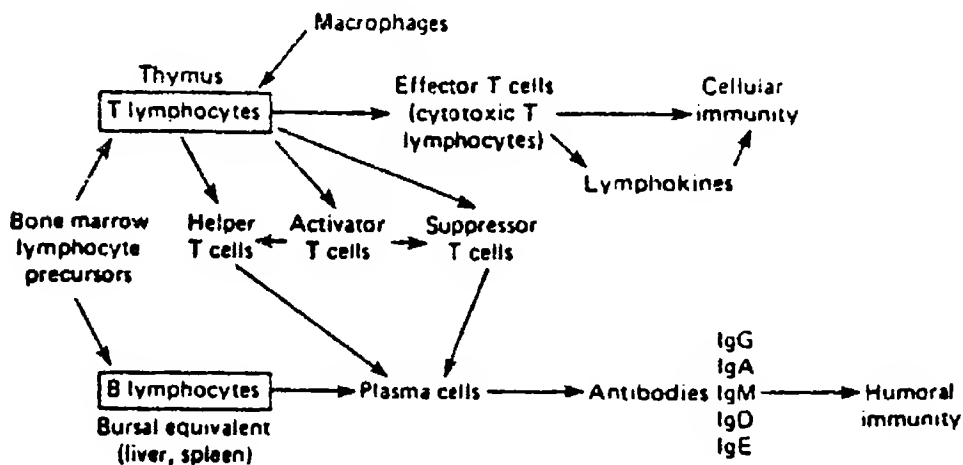
(١) قدرة الغدة التيموسية علي إنتاج نوع معين من الخلايا المناعية تنتقل وتجمع في الأنسجة الليمفاوية الطرفية .

(٢) قدرة الغدة التيموسية علي إفراز هرمون خاص هو هرمون التيموسية (thymic hormone) له دور رئيسي وهام في إحداث تضاعف وإنضاج الخلايا المناعية في مناطق الجسم . وأيا كان الرأي - فقد أصبح ثابتا الآن وجود دور هام ورئيسي للغدة التيموسية في تنظيم الجهاز المناعي بالجسم . لذا يجدر بنا إستعراض طبيعة هذا الجهاز المناعي قبل البدء في شرح دور الغدة التيموسية في هذا المجال .

طبيعة الجهاز المناعي بالجسم :

يمكن تقسيم الجهاز المناعي بالجسم إلى قسمين :

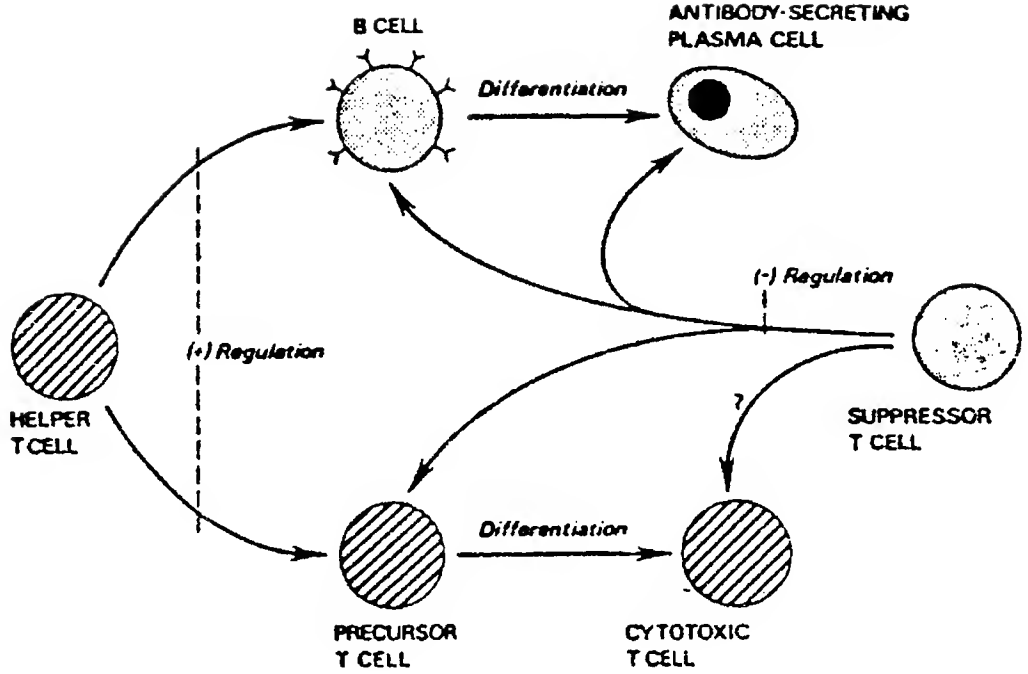
(١) المناعة الخلطية Humoral Immunity (٢) المناعة الخلوية Cellular Immunity ويستجيب كلا النوعين من المناعة لأي بروتين أو جسم غريب (Antigen) . ويكون جزء الجاما جلوبيولين (gamma globulin) من الأجسام المضادة في البلازما (plasma antibody) آلية المناعة الخلطية (Humoral mechanism) بينما يشار إلي نواتج الخلايا الليمفاوية من الليمفوكينات (lymphokines) مثل الإنترليوكينات (interleukins) علي أنها المناعة الخلوية (Cellular Immunity) وتعمل المناعة الخلطية (Humoral Immunity) علي وقاية الجسم من العدوي البكتيرية بينما تولد المناعة الخلوية تفاعلات الحساسية (allergic reaction) ورفض زرع الأنسجة الغريبة أو الخلايا السرطانية . ويوضح الشكل التالي تطور أجهزة المناعة .



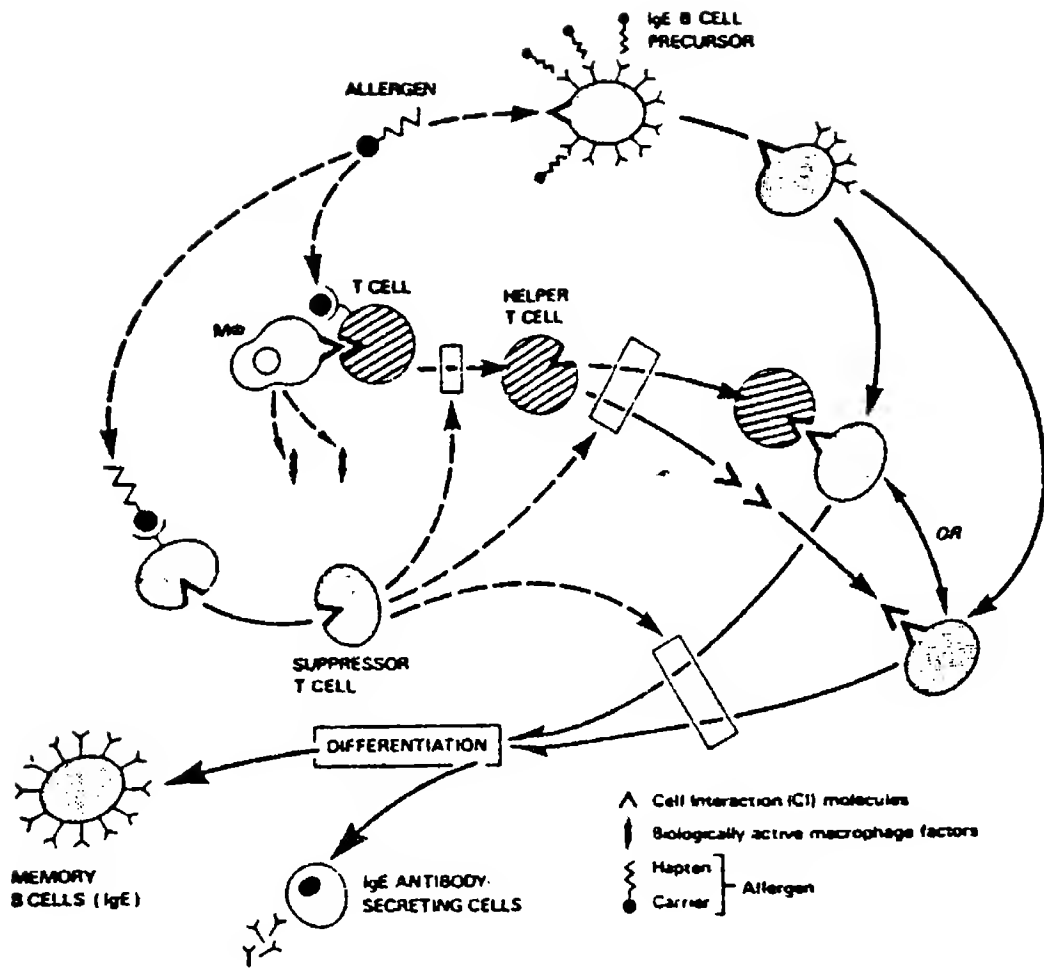
وتختص الخلايا الطليعية لتصبح خلايا ليففاوية تنشأ من كيس الصفار (Yolk sac) في البويضة ثم تجدد طريقها داخل كيس الجنين المتكون حيث تكون تلك الخلايا الغدة التيموسية ثم تتطور إلى خلايا (T) تحت التأثير المنبه لمكونات الغدة التيموسية التي تمثل المناعة الخلوية .

وتعتبر خلايا (B) طلائع خلايا البلازما المنتجة للأجسام المضادة . أما خلايا (T) فهي خلايا تنشأ من الغدة التيموسية تنتج العديد من العوامل المنبهة لخلايا (R) . والخلايا المناعية - الناتجة من خلايا (B) - لإنتاج الأجسام المضادة على العديد من العوامل المنبهة بالإضافة إلى نسخ العديد من العناصر الوراثية لإنتاج الجلوبيولين المناعي . وتنشأ خلايا (T) المساعدة (helper T cells) من خلايا (T) التي تنشأ من الغدة التيموسية. وتقوم تلك الخلايا المساعدة بإظهار أنشطة تنبيهية للجهاز المناعي بالجسم .

ويلخص الشكل التالي التأثيرات التنظيمية لخلايا (T) الليمفاوية (Tlymphocytes) للجهاز المناعي . وعلى يسار الرسم توجد خلايا (T) المساعدة (helper T cell) والتي يمكنها تنظيم خلايا (B) إيجابيا حيث يبه تميزها إلى خلايا البلازما الناضجة المفرزة للأجسام المضادة (antibody - secreting plasma cells) . كما يمكن للخلايا المساعدة أيضا تنظيم تحول طلائع خلايا (T) (Precursor T cells) إلى خلايا (T) السامة (Cytotoxic T cells) . أما المجموعة الثانية من خلايا (T) فهي خلايا (T) المانعة (suppressor Tcells) وهي الموحدة على يمين الرسم . وهي الخلايا القادرة على التنظيم السلي لتكوين خلايا (B) الليمفاوية (lymphocytes) أو طلائع خلايا (T) السامة (precursors of cytotoxic T lymphocytes) إما بطريق مباشر عن طريق تدخلها في نشاط خلايا (T) المساعدة التي تسهل عمليات تميزها كما تنبذ خلايا (T) المانعة للوظيفة الإفرازية خلايا البلازما المنتجة للأجسام المضادة (على يمين الرسم من أعلي) .



وتحتوي الغدة التيموسية علي خلايا (T) الليمفاوية والتي تنتج عوامل تنظيم تكوين الجلوبيولينات المناعية (Immunoglobulins Ig) بواسطة خلايا (B) الليمفاوية. تدخل خلايا (T) إلى الدورة الدموية من الغدة التيموسية كما تدخل خلايا (B) من نخاع العظام . وتشارك الخلايا الأكولة (Phagocytic cells) في عمليات المناعة كما يظهر من الشكل التالي .



فعند دخول إي مادة غريبة في الجسم (الأنتيجين) تنتج خلايا (B) الجلوبيولينات المناعية تحت تأثير خلايا (T) المساعدة . وترتبط الأجسام المضادة على سطح خلايا (T) وتلك الناتجة من خلايا (B) بالجسم الغريب مكونا مركب ينتقل إلى الخلايا الأكولة لهضم الجسم الغريب .

تركيب هرمونات التيموسية وتأثيراتها البيولوجية :

تفرز الغدة التيموسية ستة ببتيدات علي - الأقل - يطلق عليها التيموسينات (Thymosins) نقدم عرضا بأوزانها الجزيئية (MW) وخصائصها الكيميائية (chemical properties) ومصادرها (origin) في الجدول التالي وهو الجدول رقم ٣ المأخوذ عن :
D.W.Wara, Thymic hormones and the immune system. *Adv. Pediatr.* 28,236,1981

Compound	MW	Chemical properties	Origin
Thymosin fraction 5	1000-15,000	Family of heat-stable, acidic polypeptides	Bovine thymus
Thymosin α_1	3108	28 amino acid residues, pI 4.2	Bovine thymus + synthetic
Thymopoietin	5562	49 amino acid residues, heat stable, pI 5.2	Bovine thymus + synthetic
Thymopoietin pentapeptide		Amino acid residues, 32-36 in thymopoietin	Synthetic
Thymic humoral factor	3200	31 amino acid residues, heat labile, pI 5.7-5.9	Bovine thymus
Serum thymic factor	857	9 amino acid residues, heat labile, pI 7.3	Mouse, pig serum

وتتميز كل تلك الببتيدات بكونها حامضية يتراوح أوزانها الجزيئية ما بين ٨٠٠ : ١٥,٠٠٠. وتنتج هذه الهرمونات في الغدة التيموسية . وتنظم تطور الجهاز الليمفاوي المعتمد علي الغدة التيموسية حيث تساهم الغدة التيموسية في تنظيم المناعة بالجسم . ولقد تم تحديد صفات وتتابع الأحماض الأمينية في الـ (Thymocin α_1) والـ (Thymosin β_4) وعديد الببتيد Polypeptide β_1

ويصور الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية لكل من الـ (Thymosin α_1) والـ (Thymosin β_4)
والـ (Thymopoietin II) وعامل التيموسية (FTS) Facteur thymique serique

THYMOSIN ALPHA₁

Ac-Ser Asp Ala Ala Val Asp Thr Ser Ser Glu Ile Thr Thr Lys Asp Leu Lys
Glu Lys Lys Glu Val Val Glu Glu Ala Glu Asn

THYMOSIN BETA₄

Ac-Ser Asp Lys Pro Asp Met Ala Glu Ile Glu Lys Phe Asp Lys Ser Lys Leu
Lys Lys Thr Glu Thr Gln Glu Lys Asn Pro Leu Pro Ser Lys Gly Thr Ile
Glu Gln Glu Lys Gln Ala Gly Glu Ser

THYMOPOLYPTIN II

Ser Gln Phe Leu Glu Asp Pro Ser Val Leu Thr Lys Glu Lys Leu Lys Ser
Glu Leu Val Ala Asn Asn Val Thr Leu Pro Ala Gly Glu Gln Arg Lys Asp
Val Tyr Val Gln Leu Tyr Leu Gln Thr Leu Thr Ala Val Lys Arg

PTS

Glx Ala Lys Ser Glx Gly Gly Ser Asn

ويشابه عديد الببتيد (Polypeptide β_1) مركب الـ (ubiquitin) . ويسين الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية للـ (ubiquitin) الذي تم إكتشافه كعديد ببتيد للغدة التيموسية وللعديد من أنواع الأنسجة بالجسم . ويتبع هذا البروتين في الكروماتين بعد إفترانه بالهستون . ولا يعرف علي وجه التحديد وظيفته الفسيولوجية . ولقد تم توصيفه من ناحية أخرى علي أنه مماثل لعديد الببتيد الثابت حراريا التابع لنظام تحليل البروتين والذي يلعب دورا هاما في تكسير البروتين الخلوي . لذا لا يعتبر الـ (ubiquitin) - طبقا لتلك الإستنتاجات - من هرمونات الغدة التيموسية .

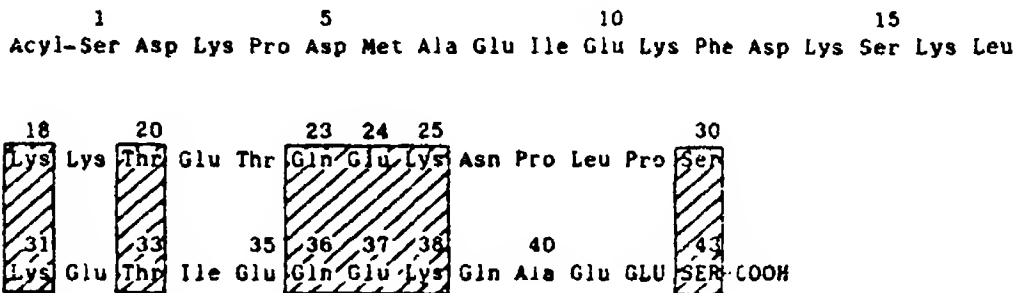
1	10	20
NH ₂ -Met Gln Ile Phe Val Lys Thr Leu Thr Gly Lys Thr Ile Thr Leu Glu val Glu Pro Ser		
	30	40
Asp Thr Ile Glu Asn Val Lys Ala Lys Ile Gln Asp Lys Glu Gly Ile Pro Pro Asp Gln		
	50	60
Gln Arg Leu Ile Phe Ala Gly Lys Gln Leu Glu Asp Gly Arg Thr Leu Ser Asp Tyr Asn		
	70	
Ile Gln Lys Glu Ser Thr Leu His Leu Val Leu Arg Leu Arg-COOH		

التيموسين α_1 (Thymosin α_1) :

وهو أول عديد بيتيد تم عزله من مستخلصات الغدة التيموسية للأبقار . وهو نشط جدا في عمليات خلايا (T) المناعية كما يعدل من نشاط إنزيم الـ Deoxynucleotidyl transferase وتقلل النهاية الأمينية له بمجموعة أسيتيل . ولا يوجد بينه وبين أي هرمون أو عامل آخر مماثل أو تشابه . كما لا يوجد أي تشابه في تتابع الأحماض الأمينية بين تركيبه وتركيب أي بروتين آخر . ولقد أظهرت الدراسات الأكثر حداثة إعتبار الـ Prothymosin α هرمون الغدة التيموسية الحقيقي وأن الـ (Thymosin α) ما هو إلا جزء صغير ناتج من التحليل البروتيني . وكما سبق أن أوضحنا في الشكل السابق فإنه قد تم تحديد صفات أربعة بيتيدات تيموسية يبدو أن لا صلة بينهم من حيث تتابع الأحماض الأمينية في تركيبها . وتشير تعدد الببتات ذات التراكيب الكيميائية المختلفة التي ينتجها النسيج الواحد إلى إمكانية أن يكون لكل بيتيد منهم وظائف خاصة به في النظام المناعي بالجسم أكثر من كونهم يشتركون في أنشطة مشتركة .

التيموسين β_4 (Thymosin β_4) :

للتيموسين β_4 وزن جزيئي ٤٩٨٢ . يقلل الحمض الأميني عند طرفه الأميني أيضا بمجموعة أسيتيل . ويعدل هذا البروتين من نشاط إنزيم الـ Deoxynucleotidyl transferase . كما يؤثر على الخلايا الجذعية الليمفاوية (lymphoid stem cells) وعلى عمليات النضج المبكرة للخلايا الليمفاوية المعتمدة على الغدة التيموسية . ولا يوجد أي تشابه أو مماثل في تتابع الأحماض الأمينية بينه وبين أي بروتين آخر غير أنه يوجد إزدواج داخلي في تتابع تلك الأحماض كما يتضح من الشكل التالي:

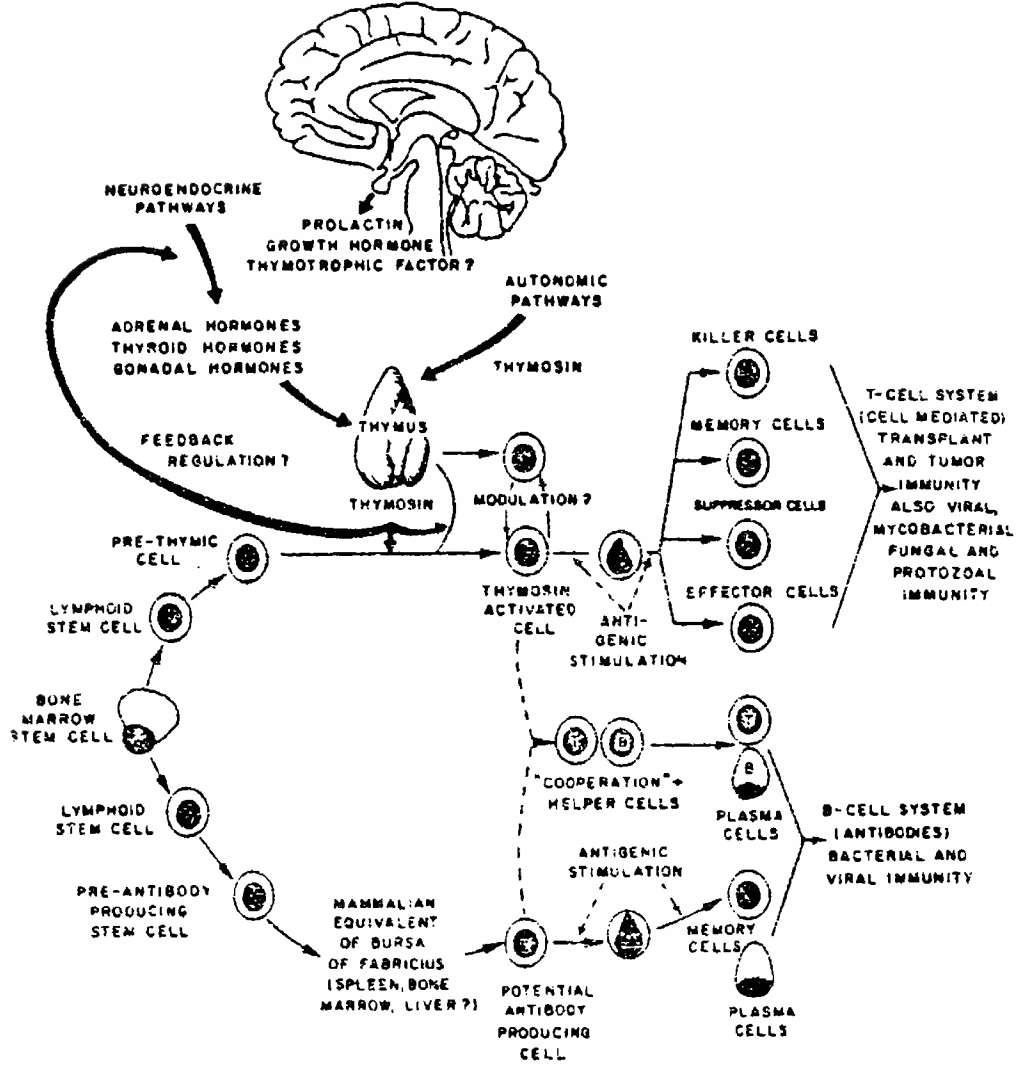


ويعتبر التيموسين β_4 هرمون التيموسية المميز . ويظهر في العديد من الأنسجة . ولا يوجد له أي طليع ولكن يصحب إفرازه في الثدييات بيتيد آخر هو التيموسين β_{10} . ولقد أظهر Horecker أن كل من التيموسين β_{10} و التيموسين β_4 ليسا هرمونات بيتيدية مفرزة . ويعتبر التيموسين β_3 بيتيد آخر يرتبط كليه بالتيموسين β_4 إلا أنه يختلف في النهاية الكربوكسيلية له . ووزنه الجزيئي ٥٥٠٠ . وقد يكون جزء أصغر ناتج من التيموسين β_4 .

التأثيرات البيولوجية والجزيئية للثيموسينات :

تبدأ التيموسينات في التأثير قبل وأثناء تكوين الخلايا التيموسية . فيبدأ تأثير الـ (Thymosin α_1) والـ (Prothymosin α) أثناء المراحل المبكرة والمتأخرة من نضج الخلايا التيموسية . ويوجد الـ (Thymosin α_1) في الخلايا الطلائية لنخاع التيموسية والخلايا المغطية لسطح القشرة . بينما يوجد كل من الـ (thymosin β_3 and β_4) في الخلايا المغطية لسطح القشرة . وتشير نتائج الدراسات الحديثة أن الجهاز العصبي الذاتي والجهاز العصبي الهرموني هما الجهازان المنظمان للنظام المناعي في الجسم . وتلعب الغدة التيموسية دورا هاما في تنظيم الجهاز العصبي المركزي للنظام المناعي في الجسم . ويلخص الشكل التالي التفاعلات بين الجهاز العصبي المركزي (CNS) Central Nervous System والتيموسية العصبية الهرمونية Neuroendocrine thymus . وفيه يفترض إحتواء سطح الخلايا الطلائية المنتجة للتيموسين علي مستقبلات كولينية Cholinergic receptors كما توجد مستقبلات كولينية (Cholinergic) وبيتاأدرينية (β adrenergic) علي سطح خلايا (T) الليمفاوية . ولقد تم إيجاد مستويات محسوسة من الحمض gamma aminobutyric acid وهو ناقل عصبي neurotransmitter معروف في الغدة التيموسية . بالإضافة إلى التنظيم العصبي فإن العديد من الهرمونات أصبحت معروفة الآن بكونها تقوم بتنظيم إنتاج الغدة التيموسية . فيزيد هرمون النمو من مستويات الـ (Thymosin α_1) . كما أن لهرمون الـ (TSH) نفس التأثير . كما يوجد

إرتباط معنوي بين الجلو كورتيكويدات وإنتاج التيموسين .

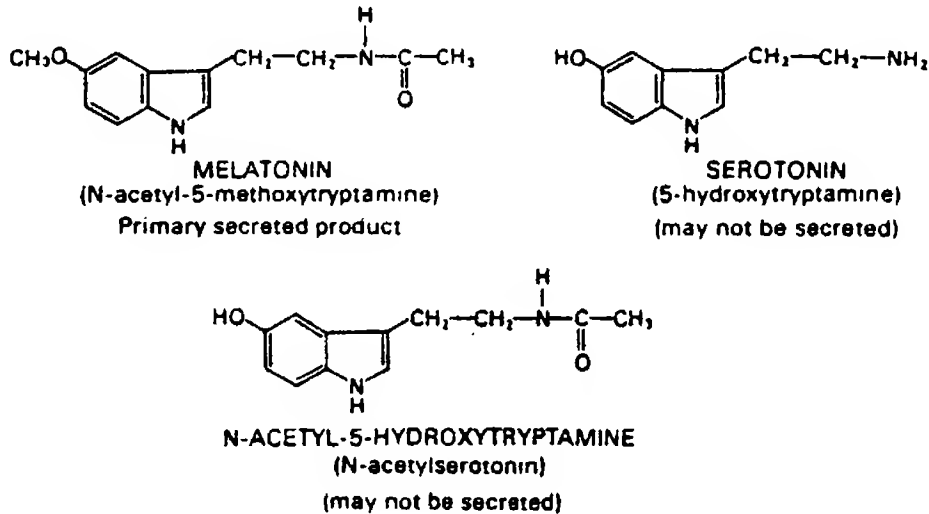


ويقوم التيموسين - علي ما يبدو - بتنبيه مستويات الـ (cGMP) في الخلايا التيموسية كما ينبه دخول الكالسيوم داخل تلك الخلايا . وتعتمد زيادة مستوي الـ (cGMP) علي زيادة مستوي الكالسيوم . ولا يؤثر التيموسين علي مستويات الـ (cAMP) . ومن المحتمل أن يزيد مستوي الـ (cAMP) تحت تأثير التيموسين أثناء الخطوات الأولى لتطور الخلايا التيموسية بينما يشارك كل من الـ (cGMP) والكالسيوم أثناء الخطوات النهائية من عمليات تميز تلك الخلايا .

الغدة الصنوبرية Pineal gland

مقدمة :

تعتبر الغدة الصنوبرية فريدة - إلى حد ما - فيما يتعلق بحجم التغير الذي يميز تطورها النشوي . فهي في البرمائيات عضو مستقبل للضوء (Photoreceptive organ) أساسا . غير أنها تطورت في الحيوانات الراقية من كونها عضو مستقبل للضوء إلى كونها غدة تنتج هرمونات تستقبل الإشارات الضوئية الواصلة إليها من العيون الجانبية والأعضاء السمبثاوية . وتشمل نواتج الغدة الصنوبرية علي الميلاتونين (Melatonin) والميثوكسي إندولات (Methoxyindols) والسيراتونين (seratonin) والأسيتيل سيراتونين (acetylseratonin)

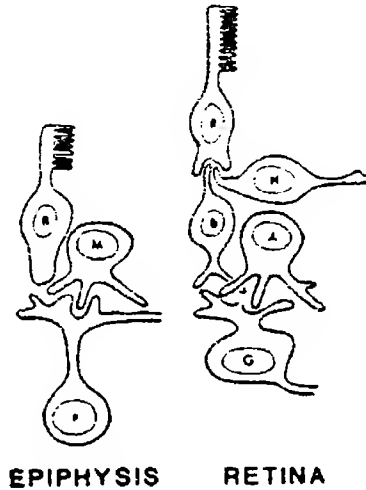


بيد أن كثيرا ما يذكر الفازوتوزين (Vasotocin) علي أنه من نواتج الغدة الصنوبرية . ولم يصبح من الواضح حتي الآن إمكانية تخليق كمية محسوسة من الفازوتوزين في الغدة الصنوبرية من عدم . ويعتمد تخليق الميثوكسي إندولات (Methoxyindols) علي الضوء أو الإظلام . ويدو أن تلك الهرمونات مسئولة عن تنظيم الأنشطة التناسلية الموسمية .

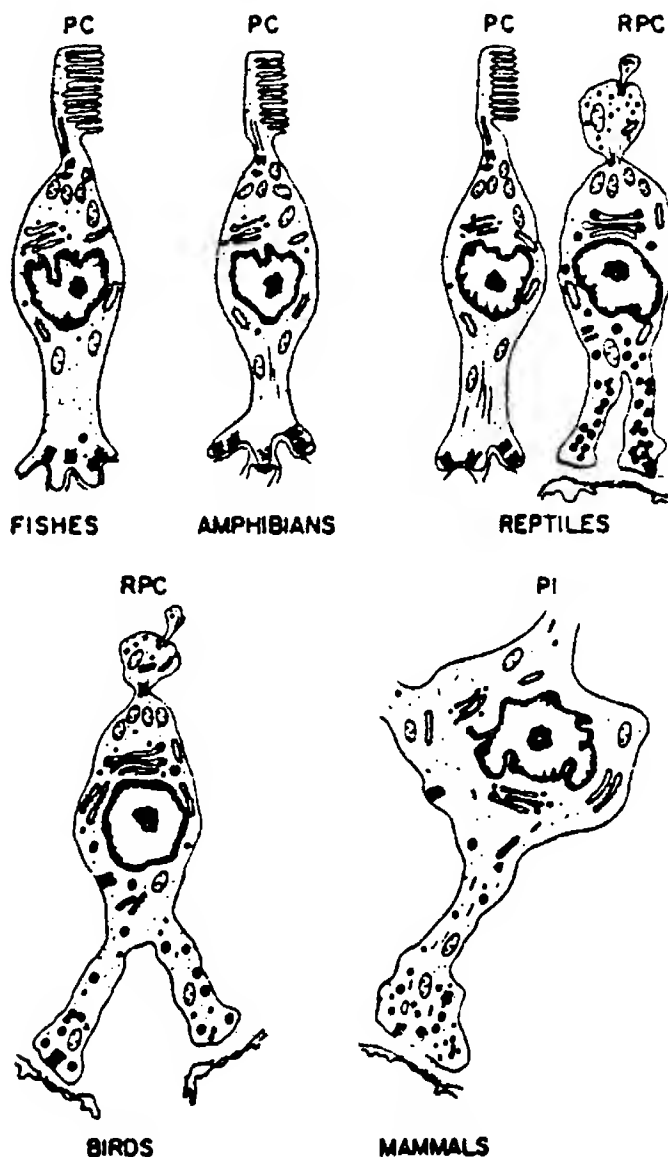
وتختلف النظرة الى أهمية هذه الهرمونات من ناحية التأثيرات الفسيولوجية . وهناك إتجاه إلى الإعتقاد بأن الميلاتونين هو المادة الأساسية النشطة التي تفرزها الغدة الصنوبرية ويتم تنبيه إفراز الميلاتونين من الغدة الصنوبرية بواسطة النور إينفرين الذي يتم إفرازه من الخلايا العصبية المجاورة وتبرز ظاهرة الإيقاعية بالضرورة بعلاقة الغدة الصنوبرية بحساسيتها للإضاءة والإضطلام ويترجم ذلك بإرتباط الغدة بالتطور والنشاط الدوري للغدد الجنسية كما قد يكون لها بعض التأثيرات علي تناسق إفراز هرمونات النخامية الغدية .

النواحي التطورية للغدة : Evolutionary aspects

تعمل الغدة في الأجناس البدائية كمستقبل للضوء . وعليه فيشار إليها علي أنها عين ثالثة في الفقاريات . وفي عام ١٩٥٩ وجد أن التركيب الدقيق للخلايا المستقبلية receptor cell للعين الجدارية للسحلية تشابه إلى حد كبير تلك الخلايا الموجودة في شبكية العين . وتوجد العناصر الشديدة الحساسية لتلك الخلايا في الحويصلات الصنوبرية (Pineal vesicle) لسماك الجلكا (نوع من الأسماك الغضروفية) ، والعضو الجبهي (Frontal organ) للصفدة والعين الجدارية للسحلية . ويبين الشكل التالي مدي التشابه بين تكوين الخلايا العصبية للغدة الصنوبرية في الصفدة (epiphysis) وشبكية العين (Retina) .



وتعني (R) الخلية المستقبلة للضوء (M) الخلية العصبية المتعددة الأقطاب (خلية عصبية وسطية)
 (P) الخلية العصبية المشاركة في القناة الصنوبرية (B) الخلية العصبية ثنائية القطب (A) الخلية
 عديمة الزوائد الطويلة (amacrine) (G) الخلية العقدية للعصب البصري . وينقسم تطور الغدة
 الصنوبرية إلى تحول الخلايا المستقبلة للضوء (photoreceptor cells) تدريجياً إلى خلايا إفرازية
 أثرية مستقبلة للضوء secretory rudimentary photoreceptor cells ويوضح الشكل التالي
 التطور من الخلايا المستقبلة للضوء (PC) في الأسماك (Fishes) والبرمائيات (Amphibians)
 وبعض الزواحف (reptiles) إلى خلايا أثرية مستقبلة للضوء (RPC) كما في الزواحف
 (reptiles) والطيور (birds) إلى خلايا الغدة الصنوبرية (PI) كما في الثدييات (Mammals) .



ويصبح الإمداد العصبي السمبثاوي النورأرينالي أكثر وضوحا حيث تحل المعلومات الضوئية الآتية عن طريق العيون الجانبية والإشارات السمبثاوية الصادرة محل الإستجابة المباشرة للضوء المميزة لخلايا الغدة الصنوبرية . والغدة الصنوبرية مهمة بالنسبة للنظام الضوئي العصبي الهرموني Photoendocrine system حيث تشمل تأثيرات الإشارات الصنوبرية Pineal massages علي

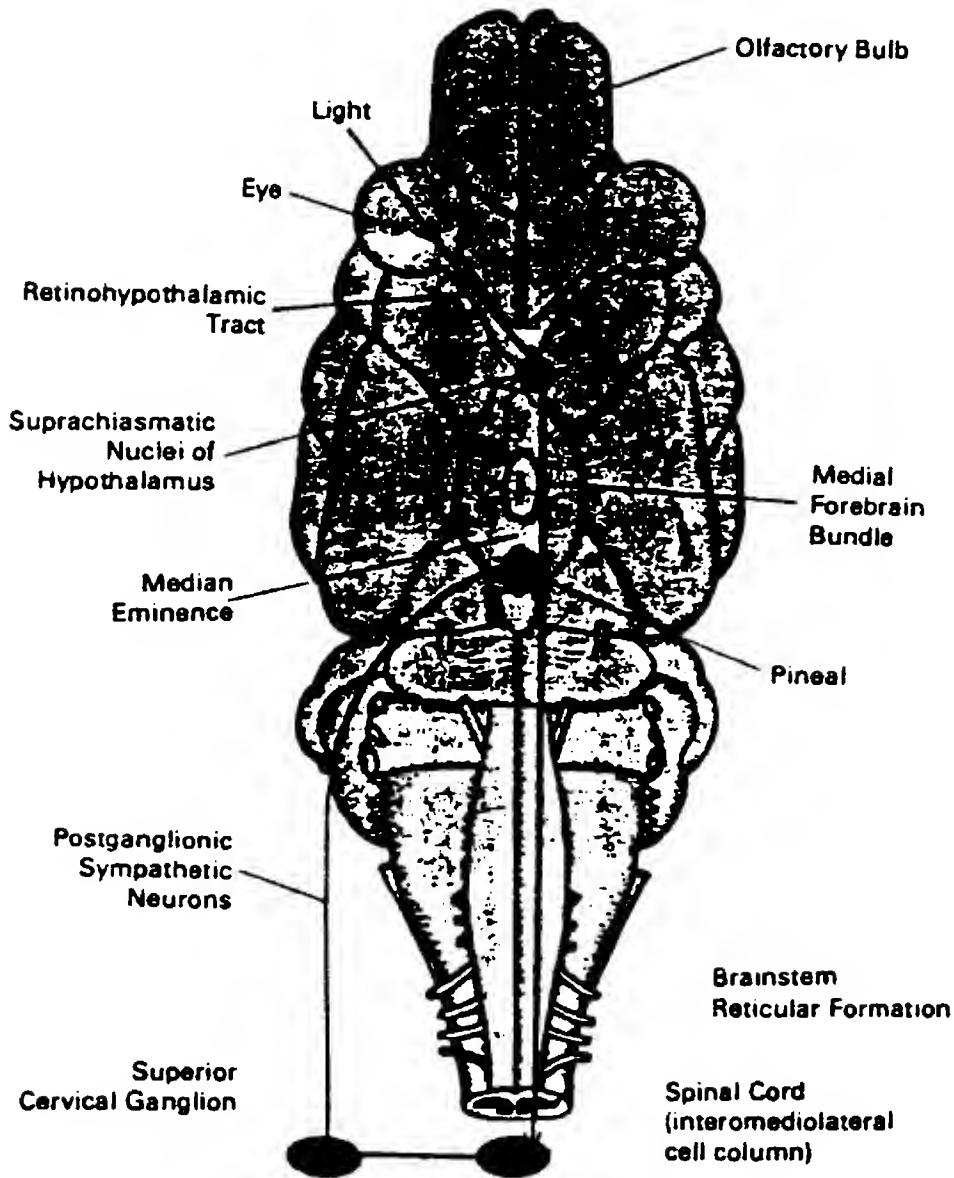
- (١) التغيرات اللونية (colour changes) .
- (٢) التنظيم الهرموني للتناسل (endocrine control of reproduction) .
- (٣) التفاعلات الضوئية والحركية (phototactic and locomotor reaction) .
- (٤) تحديد الضوء المستقطب (detection of polarized light) .
- (٥) ظاهرة الإيقاعية (rhythmic phenomena) .

ولقد وصف وارتمان (R . Wurtman) وأكسيلورد (J . Axelord) الغدة الصنوبرية علي أنها "محول عصبي هرموني Neuroendocrine transducer تقوم بإفراز هرمون — الميلاتونين - إستجابة لإفراز النورإبينفرين من الأعصاب السمبثاوية ليلا علي الأخص حيث يمد هذا الهرمون المخ وربما أعضاء أخرى بإشارة زمنية time signal التي تعطي إشارة البدء لعمليات فسيولوجية أخرى معتمدة علي الوقت time-dependent physiological processes مثل نضج الغدد الجنسية ودورة نشاط الغدد التناسلية gonadal cyclicity وربما الحساسية للتنبيهات البيئية " .

التركيب التشريحي والبيولوجية الخلوية للغدة :

تقع الغدة الصنوبرية - في الإنسان - في المخ بين السريير البصري للمخ (المهاد أو الثالاماس thalamus) والدماغ المتوسط (mesencephalon) وتكون الغدة في الشخص البالغ مفلطحة مخروطية الشكل بأبعاد ٥ : ٨ ملمتر طول و ٣ : ٥ ملمتر عرض . وتزن حوالي ١٢٠ ملليجرام . وتقع عند الحافة الخلفية للبطين الثالث للمخ فوق سقف سريير المخ

(diencephalon) حيث يتصل به بواسطة ساق قصير. وتغطي الغدة بطبقة تعرف بالأم الحنون (Pia mater) وتدخل الغدة حواجز من الأوعية الدموية وألياف عصبية غير مغلفة من خلال النسيج الطلاحي للأم الحنون لتحيط بأحبال الخلايا والحوصلات لتكون فصوص غير منتظمة . ويوضح الشكل التالي موقع الغدة الصنوبرية بالنسبة لمنبهات الضوء Light stimuli .



وينتقل الضوء من شبكية العين عن طريق مسارات عديدة في المخ والتي تخترق العقد العنقية الأمامية للجهاز العصبي السمبثاوي . كما تنتقل كل النبضات العصبية للجهاز العصبي المركزي إلى الغدة الصنوبرية . تؤثر هذه النبضات على تكوين الميلاتونين عن طريق تنظيم إفراز النورإبينفرين وتأثيرها على مستقبلات البيتا أدرينالينية (β adrenergic) الموجودة على الغشاء الخلوي لخلايا الغدة الصنوبرية. ويدعو تحول التأثيرات العصبية الداخلة للغدة الصنوبرية إلى إفراز هرموني إلى اعتبار الغدة الصنوبرية محول عصبي هرموني Neuroendocrine transducer وتبدأ الأحداث المتعلقة بالتأثيرات الضوئية بدخول الضوء إلى أحد العينين محدثة إشارات ضوئية تنتقل إلى الأنوية نوق التصالبية (surachiasmic) للهيپوثالاماس ثم إلى النخاع الشوكي فالعقد العنقية الأمامية حيث تنبه الغدة الصنوبرية عن طريق الخلايا العصبية السمبثاوية البعد عقدية (postganglionic sympathetic neurons) بواسطة إفراز النورإبينفرين وتكون الغدة الصنوبرية كبيرة في الأطفال حيث تترتب معظم الخلايا على شكل حويصلات . وعند البلوغ تحدث ترسيبات من فوسفات الكالسيوم والماغنسيوم كما تظهر الكربونات مما يجعل الغدة غير منفذة لأشعة (X) .

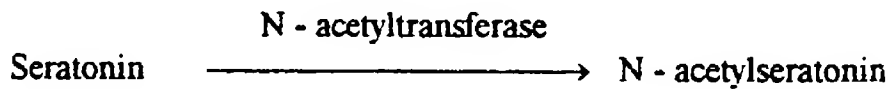
ويوجد العديد من أنواع الخلايا في الغدة الصنوبرية في الأفراد البالغة . ويكون معظمها من نوع الخلايا الصنوبرية (Pinealocytes) والخلايا البينية (interstitial cells) . ويتم تطور الغدة في مدي أقصاه سبعة سنوات من العمر . وتمتد الغدة بواسطة العديد من الأوعية الدموية وكل من الألياف المغمدة وغير المغمدة . وتتميز الأوعية الدموية داخل الغدة بكونها دقيقة وذات إحتناقات (fenestrated) . وتنشأ الألياف العصبية للغدة من الألياف العصبية الخارجة من الجهاز العصبي السمبثاوي التلقائي . وقد تنتهي النهايات العصبية مباشرة في خلايا الغدة الصنوبرية . وتظهر في الغدة الصنوبرية النهايات العصبية الأدرينية التي تنظم عمل خلايا الغدة عن طريق إفراز النورإبينفرين .

التركيب الكيميائي لهرمونات الغدة الصنوبرية :

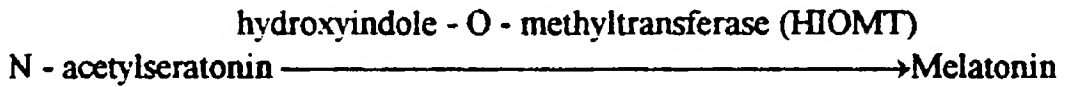
يعتبر الميلاتونين (melatonin) الهرمون الرئيسي الذي يتم تخليقه وإفرازه من خلايا الغدة الصنوبرية (Pinealocyte). كما يعتبر كل من السيروتونين (serotonin) والأسيتيل سيروتونين (N-acetylserotonin) من المكونات الهامة للغدة الصنوبرية إلا أنهما لا يفرزا. وينشأ كل من الميلاتونين والسيروتونين من الحمض الأميني التربتوفان. وتعتبر الحلقة الإندولية من أهم السمات الرئيسية لكل تلك المركبات. ويوجد الهيدروكسي والميثوكسي إندولات (hydroxy and methoxyindols) في الغدة الصنوبرية. كما يمكن لخلايا الغدة الصنوبرية إفراز بيتيد آخر هو الفازوتوزين والذي قد يكون له أنشطة هامة في الوظائف التناسلية. ويرتبط الفازوتوزين تركيبيا بهرمونات الفازوبريسين والأكسيتوزين. وحديثا تم إيجاد نوعين من النيوروفيسينات (Neurophysins) وهي بروتينات تنشأ في الهيبوثالاموس.

ويعتبر التربتوفان طليع تكوين الميلاتونين حيث يتحول هذا الحمض الأميني بعد إستخلاصه من الدم إلى داخل الغدة الصنوبرية إلى (5 - hydroxytryptophan) نتيجة للتأثير التحفيزي لإنزيم التربتوفان هيدروكسيلاز (Tryptophan hydroxylase). ويحول إنزيم الـ (aromatic L - amino acid decarboxylase) الـ (5 - hydroxytryptophan) إلى مركب الـ (5 - hydroxytryptamine) وهو ما يسمى بالسيروتونين. ويصبح تركيز السيروتونين عاليا في الغدة الصنوبرية خلال ساعات النهار وينخفض خلال ساعات الليل حيث يتحول أثناءها إلى ميلاتونين. أو ينخفض تأثيره نتيجة لبعض العوامل الأخرى. ويتحول السيروتونين إلى ميلاتونين بفعل إنزيمين هما :

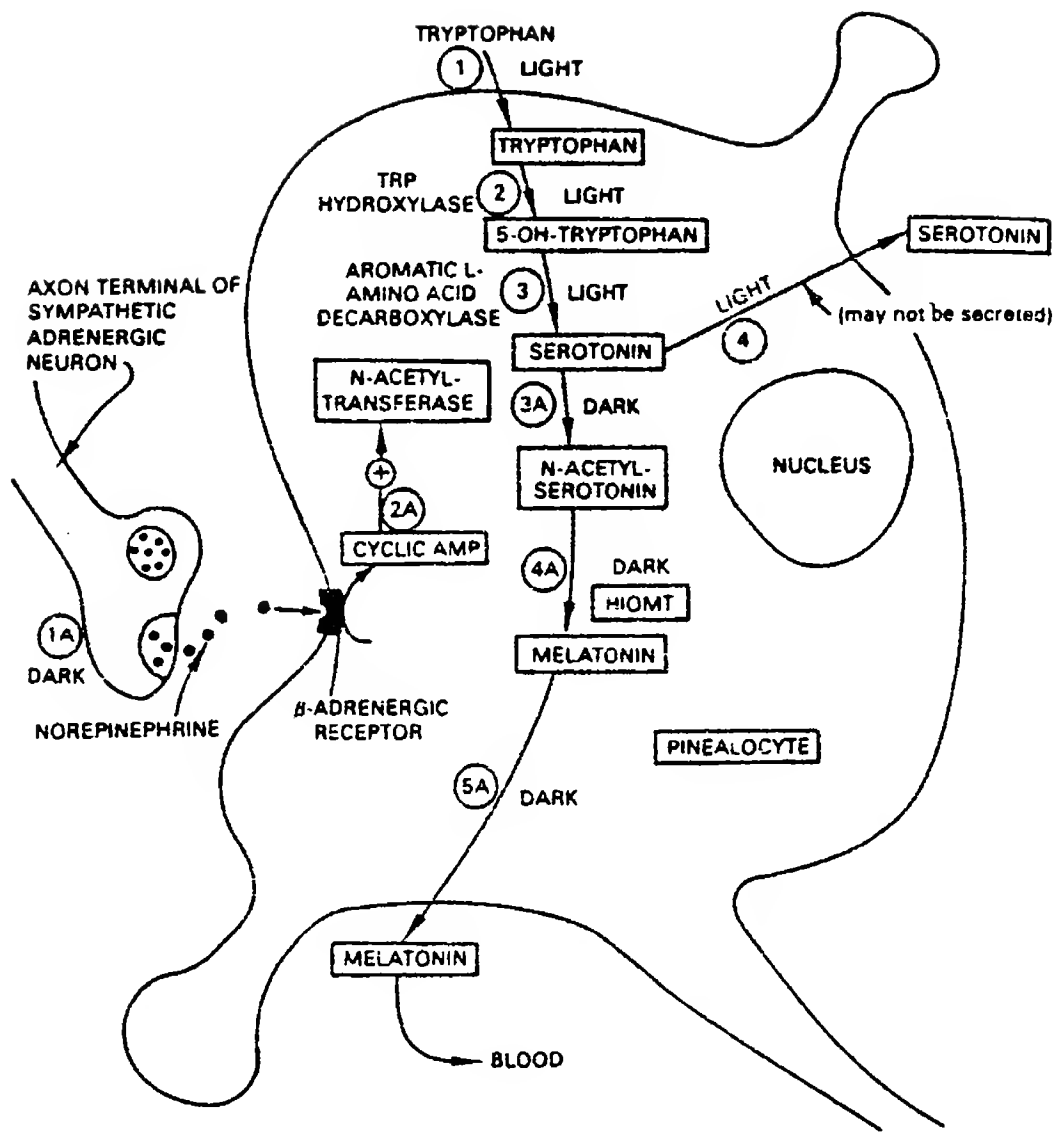
(١) N - acetyltransferase الذي يحول السيروتونين Serotonin إلى N - acetylserotonin



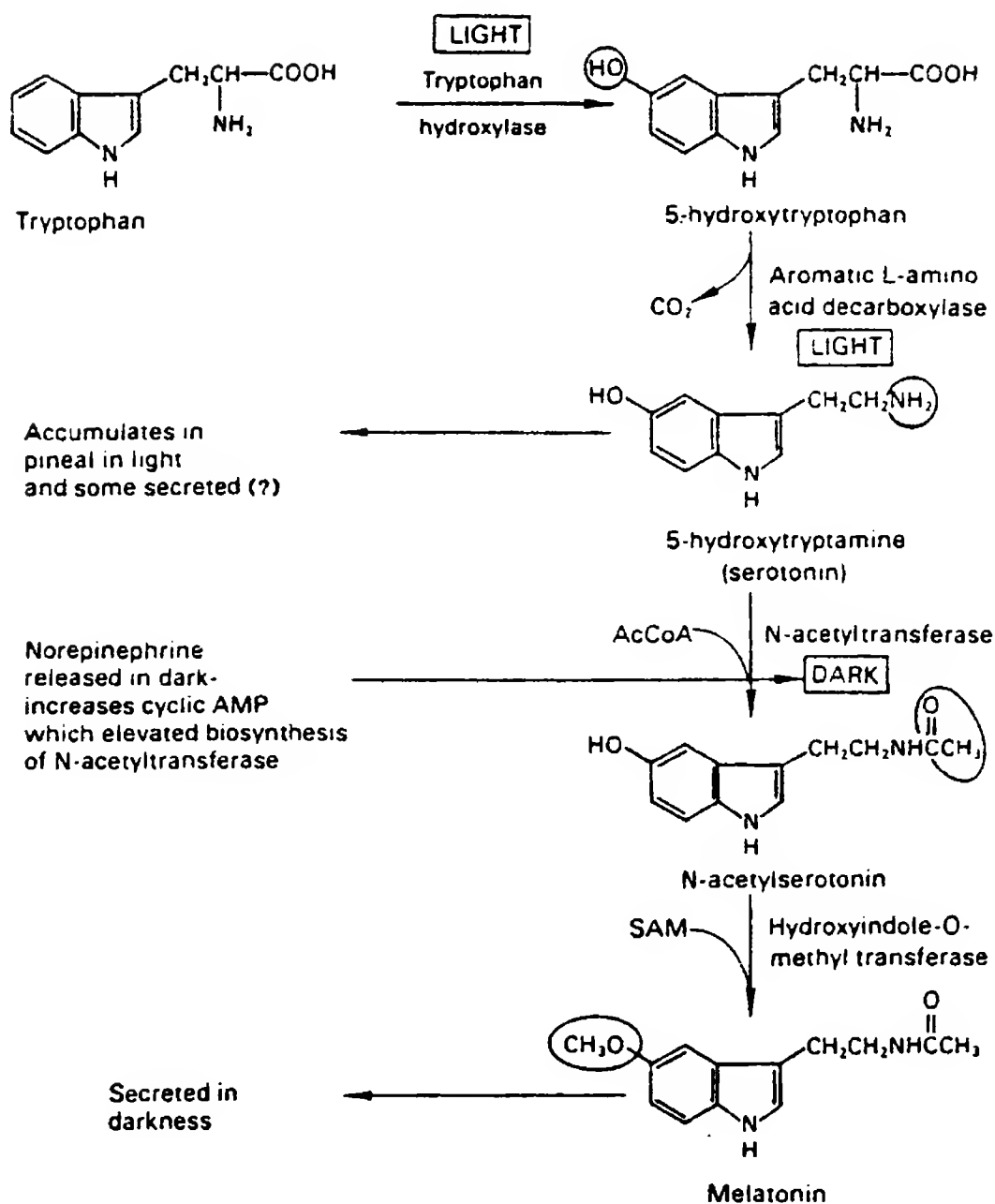
(٢) hydroxyindole - O - methyltransferase (HIOMT) الذي يحفز إنتقال مجموعة الميثايل من المركب S - adenosylmethionine (SAM) بدلا من مجموعة الـ 5 - hydroxyl للـ N - acetylserotonin ويحول إلى ميلاتونين (5-methoxy -N- acetyltryptamine)



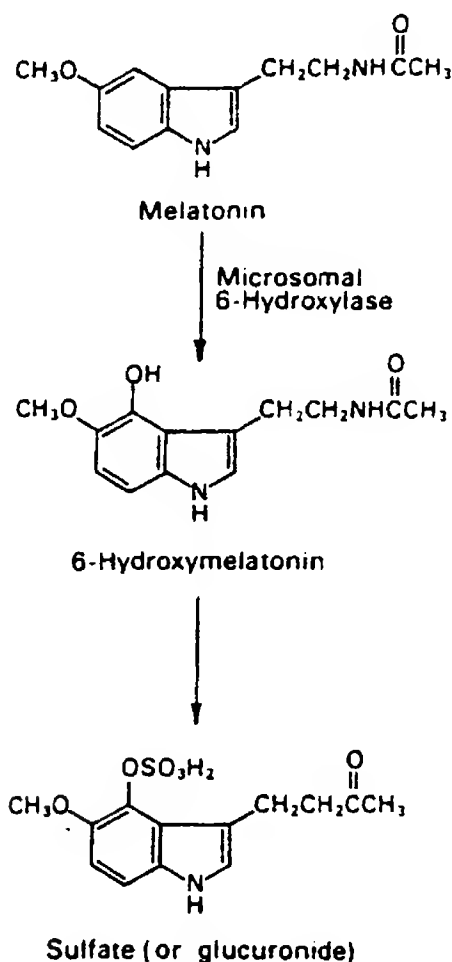
ويزداد معدل إفراز النورإبينفرين في الظلام وذلك من خلال الخلايا العصبية السمبثاوية حيث تصب هذه الإفرازات عند خلايا الغدة الصنوبرية . ويوضح الشكل التالي خطوات تخليق الميلاتونين في خلايا الغدة الصنوبرية وتشير الأرقام في الرسم إلى تتابع التفاعلات في الضوء . أما إذا إقترن الرقم بالحرف (A) فإن ذلك يعني أن الإظلام هو الذي يحفز حدوث تلك التفاعلات بنفس تتابع أرقامها .



كما يمثل الشكل التالي تفاعلات تحويل الحمض الأميني التربتوفان (Tryptophan) إلى الميلاتونين (Melatonin) في خلايا الغدة الصنوبرية :



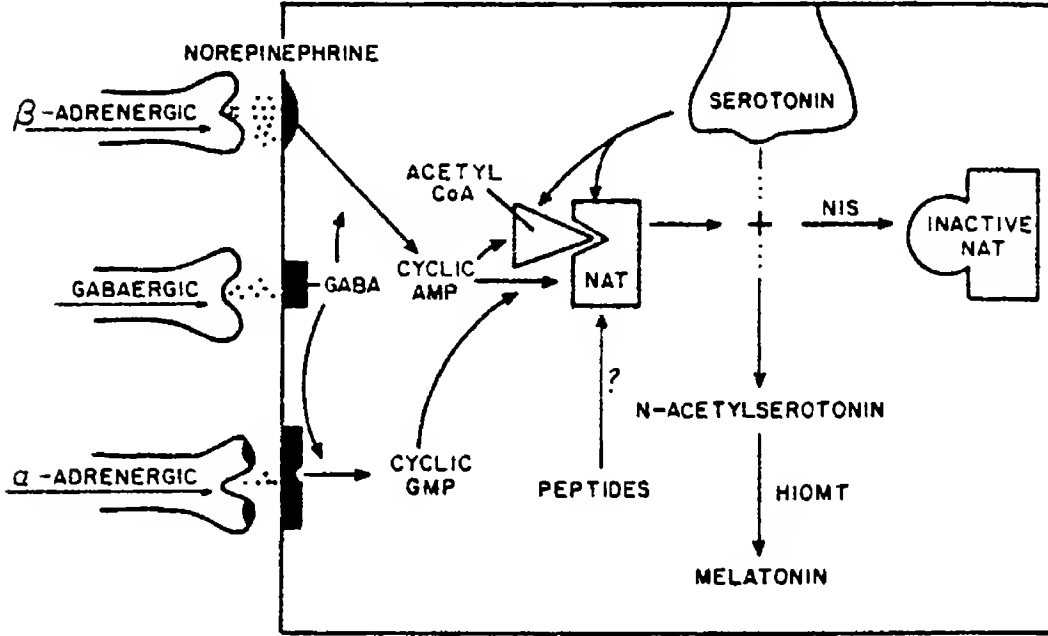
ويفرز كل أو بعض الميلاتونين في الدم أو في السائل المخي الشوكي (Cerebrospinal fluid) قبل دخوله إلى تيار الدم . ويتنقل الميلاتونين في الدورة الدموية ويتم تمثيله والتخلص منه في البول عن طريق الكبد . ويحتوي الكبد علي إنزيم ميكروسومي (microsomal enzyme) محفز لإضافة مجموعة أيدروكسيل علي ذرة الكربون رقم (٦) (6-hydroxylation) . ثم تحدث عملية أسترة بالكبريتات ويتم إفرازه في البول علي هذه الصورة . والشكل التالي يوضح خطوات التمثيل الغذائي للميلاتونين .



ويتم إفراز النورإبينفرين في الظلام من نهايات الخلايا العصبية الأدرينرجية (adrenergic neurons ending) التي تنتهي عند خلايا الغدة الصنوبرية (pinealocytes) . يرتبط النورإبينفرين بمستقبلات بيتا الأدرينرجية (β adrenergic receptor) علي أغشية خلايا الغدة الصنوبرية (قد يكون إقتران) محدثا تنبيه مستوي الـ (cAMP) داخل الخلية. ويؤدي زيادة مستوي الـ (cAMP) إلي تنبيه نشاط إنزيم البروتين كيناز (Protein kinase activity) الذي يعمل علي فسفرة بروتين معين يؤدي إلي تنبيه تخليق إنزيم الـ N-acetyltransferase . ويؤدي زيادة تكوين هذا الإنزيم إلي تحويل السيراتونين إلي ميلاتونين وبالتالي زيادة إفرازه من خلايا الغدة الصنوبرية إلي تيار الدم . ويعمل الضوء الذي تستقبله شبكية العين علي خفض النبضات العصبية للأعصاب السمبثاوية للغدة الصنوبرية وبالتالي خفض إفراز النورإبينفرين علي خلايا الغدة الصنوبرية مما يؤدي إلي خفض نشاط إنزيم الـ serotonin-N-acetyltransferase (HIOMT) وبذا يقف التخليق الحيوي وإفراز الميلاتونين وقد تساعد ميكانيكية تأثير الغدة الصنوبرية علي تنبيه النمو المبيضي الحادث في الفئران الصغيرة عند وضعها تحت ظروف الإضاءة الثابتة .

إن تنظيم إنزيم الـ (N-acetyltransferase) أكثر تعقيدا مما سبق تصويره . وينتج تزايد معدل إفراز النورإبينفرين نتيجة لغياب الضوء من زيادة معدل تخليق إنزيم الـ N-acetyltransferase (NAT) وقرين إنزيم (A) (Coenzyme A) وقد توجد مادة مانعة لنشاط هذا الإنزيم (NIS) - inhibiting substance الـ N-acetyltransferase قد يبدأ تأثيرها عندما ينخفض تركيز قرين إنزيم (A) أثناء الضوء مما يؤدي إلي زيادة نقص إنتاج الميلاتونين . وقد يكون للحمض (GABA) - aminobutyric acid تأثير منظم علي زيادة معدل إفراز النورإبينفرين كما قد يكون للـ (cGMP) تأثير في هذا المجال علي الرغم من كون تأثير الإبينفرين عن طريق الـ (cAMP) .

ويوضح الشكل التالي ميكانيكية تنظيم إنزيم N-acetyltransferase بواسطة مواد الغدة الصنوبرية وهي : N-acetyltransferase (NAT) والـ serotonin N-acetyltransferase والـ N-acetyltransferase - inhibiting substance (NIS) .



وتعتبر الإضاءة مؤقتا (synchronizer) لهذه العمليات .

مستقبل الميلاتونين Melatonin receptor :

لا يوجد حتي الآن دليل قاطع علي وجود مستقبل خاص للميلاتونين . غير أنه وجد عام ١٩٧٨ بروتين حامل أو رابط binding protein - في السائل الخلوي لمبايض حيوان صغير من القوارض يسمى الهامستر (hamster) والفأر والإنسان - له العديد من خصائص مستقبل الميلاتونين . ولما كان للميلاتونين تأثير منظم سلمي لوظائف الغدد الجنسية فإن ذلك يعد سببا في أن يكون هذا التأثير من خلال منظم خاص به . وعلي العموم فإنه من الملاحظ أن

للميلاتونين نشاط واسع علي الكثير من الأعضاء والأنسجة مثل المبيض والرحم والخصي وأجلد والعين .

التأثيرات البيولوجية للميلاتونين :

(١) تأثيراته العصبية :

يسبب الميلاتونين الخمول أو النعاس drowsiness في الإنسان .

(٢) تأثيراته علي الـ (FSH) والـ (LH) :

يثبط الميلاتونين إفراز الـ (FSH) والـ (LH) الذي يحدثه هرمون الـ (GnRH) من الهيوثالاماس. ويصبح تأثيرات الميلاتونين في هذه الحالة مؤثرة عند تركيز ٠.١ : ١.٠ نانومول ويكون تثبيط إفراز النخامية الغدية من هذه الهرمونات بمعدل ٥٠٪ من معدل الإستجابة الكاملة لهرمون الـ (GnRH) . وقد يتدخل الميلاتونين إما في تأثير هرمون الـ (GnRH) المنبه لإفراز هرمونات النخامية الغدية أو بميكانيكية غير مباشرة في عمليات إفراز تلك الهرمونات . ولقد وجد أن الميلاتونين يزيد من نشاط إنزيم الـ (Ornithine decarboxylase) في النخامية الغدية للفأر ويستمر هذا التأثير لعدة أسابيع علي الأقل . ويؤدي إستئصال الغدة الصنوبرية إلي زيادة النشاط الميتوزي في النخامية الغدية للفأر مصاحب لتأثيره علي نشاط إنزيم الـ (Ornithine decarboxylase) والذي عادة ما يعكس النشاط الميتوزي. غير أنه من غير الواضح أن ذلك التأثير له علاقة بمعدل إفراز الـ (FSH) والـ (LH) إستجابة لهرمون الـ (GnRH) .

(٣) تأثيراته علي تنظيم إفراز هرمون النمو :

لقد ظل الإعتماد بمقدرة الميلاتونين علي تثبيط إفراز هرمون النمو من النخامية الغدية سائدا لفترة من الوقت . ويظهر الميلاتونين هذا التأثير عن طريق تنبيه إفراز السوماتوستاتين (somstostatin) عندما يتراوح تركيزه ١٠ : ١٠٠ نانومول وذلك كما أوضحته نتائج التجارب الحديثة .

٤) تأثيراته علي وظائف المبيض :

يؤدي إستئصال الغدة الصنوبرية إلي بدء وظائف المبيض الغير ناضج ويوقف هذا النشاط عند المعاملة بالميلاتونين . وينخفض معدل إفراز الميلاتونين أثناء الليل قبل أو أثناء البلوغ وتحدث إعطاء جرعة عالية من الميلاتونين (من ١ : ٣ ملليجرام / كجم) إلي الأفراد البالغة الصغيرة بدء إفراز البرولاكتين .

٥) تأثيراته علي قشرة غدة فوق الكلية :

ينبه الخفض الحاد للكورتيوزول في الإنسان (بواسطة الـ metyrapone مثلا) إفراز الميلاتونين . وقد يشير ذلك إلي وجود نوع من التداخل بين إفراز الميلاتونين – (ACTH) – الجلو كورتيكويدات .

عوامل نمو الخلية

Cell Growth Factors

مقدمة :

تمتلك بعض الهرمونات عديدة الببتيدات - والتي سبق تناولها - أنشطة عامل نمو الخلية أي انها يمكنها - بجانب تأثيراتها المختلفة المميزة لها - أن تنشط الخلايا للانقسام أو أن تدخل مرحلة تخليق الحمض النووي الـ (DNA) بمعدل أكبر . ولقد أمكن حديثا تمييز أنواع الخلايا التي تستجيب لتأثير عامل نمو معين . ويكون ذلك عن طريق تعيين تفاعل عامل النمو أو المبتوجين (mitogen) (وهي مادة عادة ما تكون عديد ببتيد تنبه الخلايا لبدء عملية الانقسام المبتوزي) مع مستقبل معين علي حدار الخلية . غير أنه من غير المعروف حتي الآن طريقة تتابع الخطوات المؤدية مباشرة إلي زيادة معدل تخليق الحمض النووي الـ (DNA) ثم حدوث الانقسام المبتوزي (التحيط أو الانقسام الفتيلي mitosis) . وتشمل الاتجاهات الفكرية لبيان كيفية حدوث ذلك علي :

- (١) تولد مادة تمثل رسالة ثانوية (second messenger) من تفاعل حدار الخلية لها تأثيرات خاصة علي زيادة معدلات تخليق الحمض النووي الـ (DNA) .
 - (٢) تكوين مستقبل هرموني معقد (hormone - reseptor complex) من الغشاء الخلوي يندمج بخصائص خاصة داخل الخلية مثل الليزوسومات (lysosomes) . وينتج عن ذلك تكوين رسالة ثانوية تؤدي إلي زيادة معدل تخليق الحمض النووي الـ (DNA) .
- وتشمل الهرمونات التي سبق دراستها والتي تقع تحت مجموعة عوامل نمو الخلية علي الإنسيولين - والسوماتوميدينات (somatomedins) - وهرمون النمو - والبرولاكتين - والإرثروبويتين (erthropoietin) . وتوجد بالإضافة إلي تلك الهرمونات قائمة متزايدة العدد من عديدات الببتيد ذات أنشطة منبهة لنمو الخلية (Cell growth - stimulating activities) .

ونقدم في الجدول التالي ملخص لبعض عوامل نمو الخلية المعروفة :

Growth factor	Chemistry	Molecular weight	Origins	Targets
Insulin	Peptide, 2 chains	6,000 (monomer) 12,000 (dimer)	β cell (pancreas), brain	Hepatocyte, adipocyte, muscle cells, many others
Insulin-like growth factors (IGF-I and somatomedins, cell multiplication factors)	Polypeptide homology with insulin; diverged from common ancestor	7500	Hepatocyte, kidney cells, intestinal cells(?), stimulated by GH	Same as sources + bone (sulfation factor)
Nerve growth factor (NGF)	3 chain peptide, α subunit (26,000), β subunit (13,250), γ subunit (~28,000); has Arg esteropeptidase activity	130,000 as $\alpha_2: \beta_2: \gamma_2$	Submaxillary gland	Stimulates DNA synthesis of ganglia as neuroblast division nears conclusion
Epidermal growth factor (EGF)	Peptide	6000	Submaxillary gland; urogastrone in urine	Many cells
Growth hormone (GH)	Peptide	21,500 (human)	Anterior pituitary	Hepatocyte
Platelet-derived growth factor (PDGF)	Peptide, 2 chains, 14,000 and 17,000	30,000-35,000	Platelet α granules and blood from this source	Fibroblasts, arterial smooth muscle cells
Transforming growth factor (TGFs)	Peptides	6,000-25,000	In neoplastic normal cells which synthesize them; "auto-crine" hormones; β TGF from human platelets (also human placenta and bovine kidney)	May interact in some way with EGF receptor and these factors may be related to src gene product
Glial growth factor (GGF)	Peptide	31,000	Anterior and posterior pituitary and other parts of brain	Schwann cells (astrocytes, rat muscle fibroblasts)

ولقد بينا في هذا الجدول صفات هذه العوامل الكيميائية (chemistry) وأوزانها الجزيئية (Molecular weight) وأماكن نشأتها وتكوينها (origens) وكذا الخلايا المستهدفة لتأثيراتها (Targets) . وكل هذه العوامل في الحقيقة عديدات الببتيد يتم تكوينها بتركيزات منخفضة جدا في الأنسجة. والجهود مستمرة لفصلها وتحديد صفاتها وطريقة تخليقها وهندستها الوراثية .

أنواع الإتصال الهرموني Types of Hormonal Communication :

كما سبق أن ذكرنا - يمكن تقسيم الهرمونات إلى ثلاثة أقسام :

(١) هرمونات الإفراز الداخلي Endocrine hormone

(٢) هرمونات الإفراز الجانبي Paracrine hormones

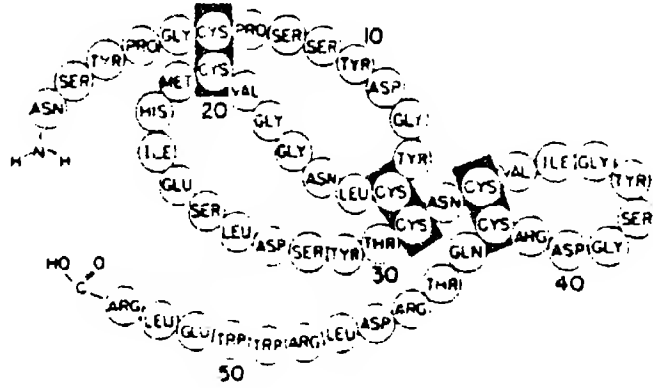
(٣) هرمونات الإفراز الذاتي Autocrine hormones

وتمثل المجموعة الأولى الهرمونات التقليدية . التي يتم إفرازها بواسطة خلايا توجد في جزء معين من الجسم ثم تنتقل علي طول مسافة طويلة لتؤثر علي الخلية المستهدفة لفعالها والتي تحتوي علي مستقبلات خاصة بها . أما هرمونات المجموعة الثانية (ذات الإفراز الجانبي) فتنقل - بعد إفرازها - إلي مسافات أقصر لتؤثر علي الخلايا المجاورة لها دون أن تحتاج في نقلها إلي تيار الدم . وتؤثر هرمونات المجموعة الثالثة (ذات الإفراز الذاتي) علي نفس الخلايا التي قامت بإفرازها . وقد يقع عامل نمو الخلية بين أكثر من قسم من هذه الأقسام الهرمونية . فعوامل النمو المشابهة للإنسولين مثلا Insulin - like growth factors (IGFs) تفرز في الكبد وتؤثر علي نمو خلاياه (hepatocytes) فهي بذلك تقع ضمن مجموعة الهرمونات ذات الإفراز الذاتي كما أنها تنتقل في تيار الدم بعد إرتباطها ببروتين خاص لتؤثر علي خلايا أخرى تبعد عن خلايا الكبد فهي بذلك تقع تحت مجموعة هرمونات الإفراز الداخلي .

التركيب الكيميائي لبعض عوامل نمو الخلية

(١) عامل نمو البشرة (EGF) Epidermal Growth Factor :

يتكون هذا الهرمون من سلسلة مفردة من عديد الببتيد ذو وزن جزيئي ٦٠٤٥ ونوضح فيما يلي تتابع الأحماض الأمينية الـ ٥٣ المكونة لجزيء الـ (EGF) للفأر وكذا موضع الروابط ثنائية الكبريتيد (disulfide linkages) .



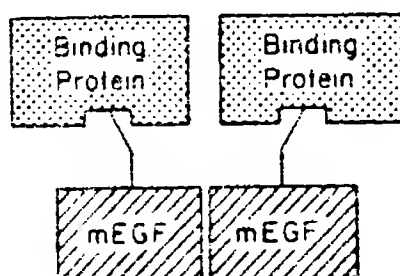
وهرمون الـ (EGF) ثابت حراريا نتيجة لوجود ثلاثة روابط ثنائية الكبريتيد . وهو خالي من الألانين والفينيل ألانين والليسين . كما يخلو من مجاميع الـ (sulfhydryl) أو أي بدائل سكر . وتلزم الروابط ثنائية الكبريتيد لإظهار التأثيرات البيولوجية لهذا الهرمون . ويتشابه اليوروجاسترون الأدمي (human urogastrone) مع الـ (EGF) في الفأر وقد يكون نفس الهرمون . وفيما يلي تصور تتابع الأحماض الأمينية في جزيء كل من اليوروجاسترون الأدمي (human urogastrone) والـ (EGF) الفأر لمقارنة مدى التشابه بينهما .

Asn	Ser	Tyr	Pro	Gly	Cys	Pro	Ser	Ser	Tyr	Asp	Gly
Asn	Ser	Asp	Ser	Glu	Cys	Pro	Leu	Ser	His	Asp	Gly
20											
Tyr	Cys	Leu	Asn	Gly	Gly	Val	Cys	Met	His	Ile	Glu
Tyr	Cys	Leu	His	Asp	Gly	Val	Cys	Met	Tyr	Ile	Glu
30											
Ser	Leu	Asp	Ser	Tyr	Thr	Cys	Asn	Cys	Val	Ile	Gly
Ala	Leu	Asp	Lys	Tyr	Ala	Cys	Asn	Cys	Val	Val	Gly
40											
Tyr	Ser	Gly	Asp	Arg	Cys	Gln	Thr	Arg	Asp	Leu	Arg
Tyr	Ile	Gly	Glu	Arg	Cys	Gln	Tyr	Arg	Asp	Leu	Lys
50											
Trp	Trp	Glu	Leu	Arg	————		EGF (mouse)				
Trp	Trp	Glu	Leu	Arg	————		UROGASTRONE				

ويتضح من هذا الشكل وجود تشابه في حوالي ٧٥٪ من تتابع الأحماض الأمينية بينهما ويرجع الاختلاف بينهما إلى الاختلاف في الجنس . وللبوروجاسترون نفس التأثيرات البيولوجية للـ (EGF) ويصنف الآن على أنه نفس البروتين .

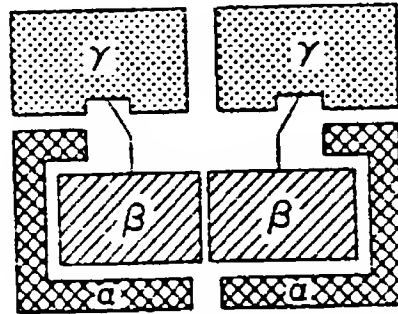
ويوجد صورة من الـ (EGF) في الفأر ذات وزن حشري عالى يبلغ ٧٤٠٠٠ ويمثل الصورة المخزنة من الـ (EGF) . وتتكون من جزئين من الـ (EGF) النشط (كل بوزن حشري ٦٠٤٥) وجزئين من البروتين الذي يرتبط بهما الـ (EGF) (كل بوزن حشري ٢٩٣٠٠) . ويشبه البروتين المرتبط في تركيبة تحت الوحدة التركيبية (الجاما) لعامل نمو العصب (NGF) nerve growth factor في كونه يظهر نشاط الـ (arginine esteropeptidase) إلا أنهما غير متطابقين من ناحية تتابع أحماضهما الأمينية

ونصور فيما يلي تصور الصورة عالية الوزن الجزيئي من الـ (EGF) للنفار (mEGF)



٢) عامل نمو العصب (NGF) Nerve Growth Factor :

يتكون من ثلاثة أنواع من التحت وحدات α , β and γ (ألفا - بيتا - جاما) .
وتتميز التحت وحدة بيتا (β) بكونها المكون التركيبي النشط بيولوجيا . وهي ذات وزن
جزيئي ١٣٢٥٠ . وتوجد علي هيئة جزيئين (Dimer) وتكون نشطة علي هذه الصورة وفي
غياب الوجدتين (ألفا وجاما) . ويبلغ الوزن الجزيئي للوحدة (جاما) حوالي ٢٦٠٠٠ ولها
نشاط إنزيم الـ (arginine esteropeptidase) ولا يعرف بالضبط وظيفة الوحدة التركيبية
(ألفا) والتي يبلغ وزنها الجزيئي ٢٦٥٠٠ . وتبلغ درجة التشابه التركيبي بين الوجدتين
التركيبتين (ألفا) و (جاما) حوالي ٨٠٪ . إلا أنه ليس للوحدة التركيبية (ألفا) أي نشاط
تحفيزي (catalytic activity) . وتتكون الصورة ذات الوزن الجزيئي العالي (١٣٠٠٠٠) من
عامل نمو العصب من جزيئين مكونه من ثلاث تحت وحدات (α , β and γ) نصورها
تخطيطيا في الشكل التالي :



٣) عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية (PDGF) Platelet-Driven Growth Factor

يشارك هذا العامل في التئام الجروح وهو ثابت في درجات الحرارة والحموضة . وقد يشارك هذا العامل أيضا في الإصابة بتصلب الشرايين (atherosclerosis). ويتراوح الوزن الجزيئي له ما بين ٣٠.٠٠٠ و ٣٥.٠٠٠ , ويؤدي إحتزاله إلى تكوين سلسلتين غير نشطة وزنهما الجزيئي ١٤.٠٠٠ و ١٧.٠٠٠ . ويرتبط هاتين السلسلتين - في العادة - معا بروابط ثنائية الكبريتيد .

٤) عوامل النمو المشابهة للإنسولين (IGF-I , IGF-II) Insulin - like Growth Factor

تتكون عوامل النمو المشابهة للإنسولين (IGFs) من عائلة من عديدات الببتيد تقع أوزانها الجزيئية ما بين ٧٥٠٠ . ولتلك العوامل إرتباط بالسوماتوميدينات (Somatomedins) وعوامل تضاعف الخلية (cell multiplication factors) ويسدو أنها جميعا تقع تحت عائلة واحدة وبعضها بمائل البعض الآخر. ولقد ثبت تماثل عامل ال (IGF-I) وال (somatomedin C) حيث أمكن تخليقهما صناعيا بإستعمال تكنولوجيا الهندسة الوراثية . ويوجد من عوامل النمو المشابهة للإنسولين (IGFs) نوعان معروفان هما ال (IGF-I) وال (IGF-II) وترتبط تلك العديدات الببتيد - والتي تتماثل في تركيبها مع الإنسولين - بمستقبلات منفصلة. وكما سبق أن ذكرنا فإن بعض تأثيرات هرمون النمو علي الخلايا الجسمية يتم تنظيمها عن طريق تلك العوامل وتحتوي تلك العوامل العديدة الببتيد علي ثلاثة كباري كبريتية . ويتماثل نحو ٤٥٪ من الأحماض الأمينية المكونة لكل من ال (IGF-I) وال (IGF-II) والإنسولين معا. مما يدعو إلي الإعتقاد بإغدار عوامل النمو المشابهة للإنسولين (IGFs) والإنسولين من حين أبوي واحد . ويمثل الشكل التالي تنابع الأحماض الأمينية لعامل ال (IGF-I) .

Ala Ser Lys Ala Pro Lys Leu Pro Ala Cys Tyr Met Glu Leu Arg Arg
Leu Asp Cys Ser Arg Phe Cys Cys Glu Asp Val Ile Gly Thr Gln Pro
Ala Arg Arg Ser Ser Ser Gly Tyr Gly Thr Pro Lys Asn Phe Tyr Phe
Gly Arg Asp Gly Cys Val Phe Gln Leu Ala Asp Val Leu Glu Ala Gly
Cys Leu Thr Glu Pro Gly

ويوضح الشكل أيضا مدى التشابه فيما بين هذا التابع وتتابع الأحماض الأمينية في
جزئ الـ insulin - proinsulin . وفي الشكل تشير الأحماض الأمينية المميزة بخط تحتها إلى
أنها متشابهة في نفس الموقع من السلسلة (A) أو (B) للإنسولين الآدمي .
ولقد أوضحت نتائج الدراسات الحديثة عن وجود تماثل بين تركيب الـ (IGF-I)
والـ (somatomedin C) ولقد أمكن عزل وتنقية الـ (A somatomedin) إلا أنه لم يمكن
تحديد تتابع الأحماض الأمينية في جزيئه .

٥ عامل النمو المحول (TGF) Transforming Growth Factor :

تعرف عوامل النمو المحولة (TGFs) علي أنها عائلة خليطة من عديدات الببتيد
يتراوح أوزانها الجزيئية ما بين ٦٠٠٠ : ٢٥٠٠٠ . وهي حامضية - ثابتة حراريا لوجود
كباري ثنائية الكبريتيد (disulfide bridges) في تركيبها الكيميائي . وتعتمد تلك الكباري
الثنائية الكبريتيد لازمة لتحقيق النشاط الحيوي لتلك العوامل حيث تعمل عوامل إختزال ثنائي
الكبريتيد علي فقد تلك العوامل نشاطها الحيوي . وتقسم عوامل النمو المحولة إلى نوعين (ألفا
وبيتا) تبعا لقدرتها علي التفاعل مع عوامل نمو البشرة (EGF) واحتياجها لتلك العوامل في
تحقيق نشاطها التحويلي . وتنوع عوامل النمو التحويلية (TGFs) بشكل كبير . ويمكن
إستخلاصها بواسطة الطرق العادية لإستخلاص الببتيد بإستعمال الإيثانول الحامضي

(acid ethanol) . وتقع بعض العوامل الأخرى مثل عامل نمو الورم اللحمي الخبيث المعروف بالـ (SGF) Sarcoma growth factor ضمن مجموعة عوامل النمو التحويلية . وتنشأه بعض عوامل النمو التحويلية تركيباً مع عامل نمو البشرة (EGF) . وتوجد عوامل النمو التحويلية في العديد من الأنسجة مثل الأنسجة الخبيثة وأنسجة الأورام والصفائح الدموية وغيرها .

٦) عامل نمو خلية الليف الأولية (FGF) Fibroblast Growth Factor :

لقد أمكن عزل وتنقية هذا العامل من المخ والغدة النخامية . ويبلغ وزنه الجزيئي ١٥٠٠٠ . وهو ثابت في الوسط الحامضي وعلى درجات الحرارة المختلفة . ولا يمكن تمييزه أو تعيين طبيعة مستقبلات هذا العامل .

٧) عامل نمو الغراء العصبي (GGF) Glial Growth Factor :

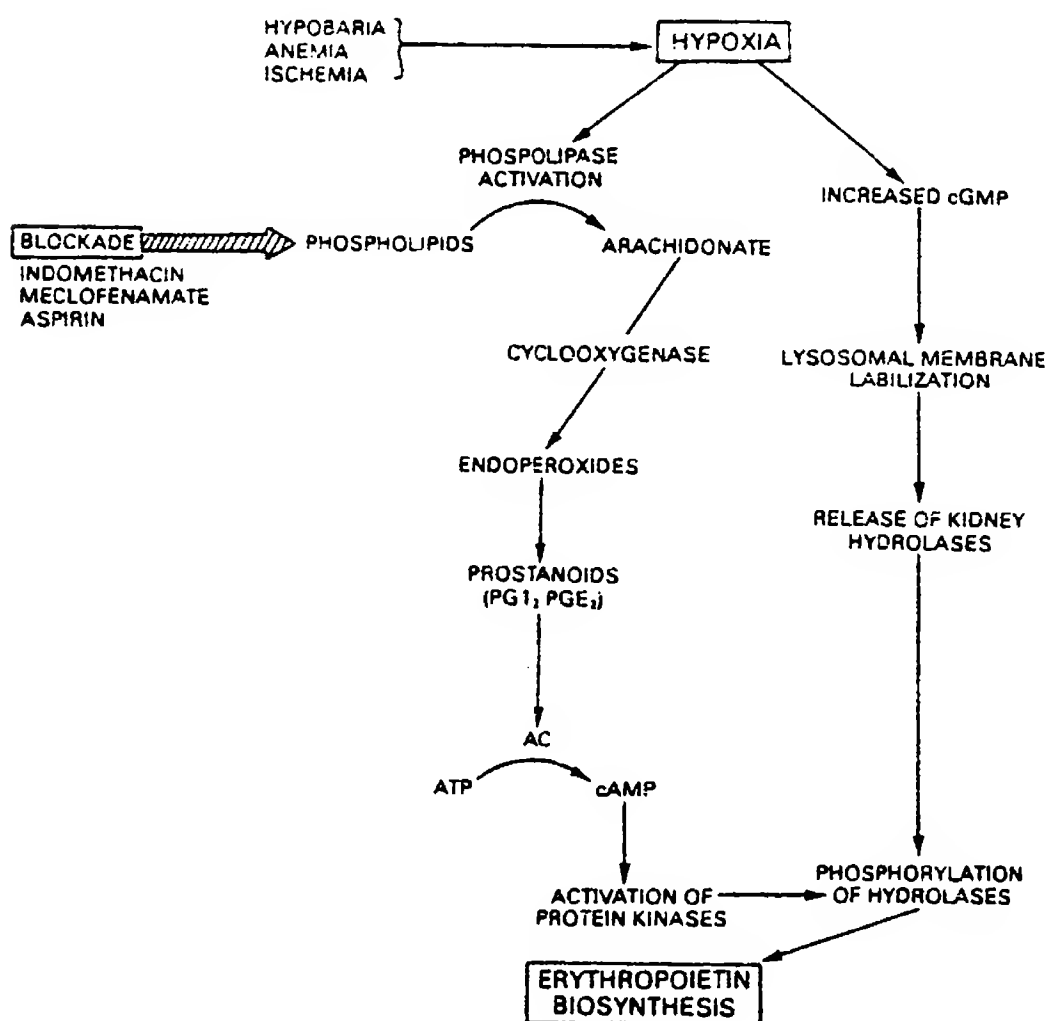
وهو عديد بيتيد مقاوم للحرارة يوجد في المخ والغدة النخامية يبلغ وزنه الجزيئي ٣١٠٠٠ . يقوم بتثبيته معدل إنقسام خلايا شوان Schwann في زراعات الأنسجة وخلايا الليف الأولية في زراعات الأنسجة العضلية للفئران حديثة النمو والخلايا النجمية (astrocytes) الموجودة في المادة الرمادية والمادة البيضاء للنخاع الشوكي . وهي عبارة عن خلايا نجمية الشكل (star - shaped cells) ذات زوائد سيتوبلازمية مميزة تنتهي عادة على سطح الأوعية الدموية . ولم يمكن تنقية هذا العامل حتى الآن . ولهذا العامل بعض صفات عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية (PDGF) حيث يتبعان عائلة واحدة من عديدات الببتيد . وتعني الأبحاث بتحديد تتابع الأحماض الأمينية في جزيء هذا العامل .

٨) بعض عوامل النمو الأخرى :

٩) الإرثروپويتين Erythropoietin :

وهو عديد بيتيد يخلق في الكلية في حالات الإصابة بالأنيميا (anemia) ونقص الأكسوجين (hypoxia) . وهو ضروري للإنتاج الطبيعي للخلايا الدموية الحمراء . ويمكن

إعتباره كعامل نمو . فنقصه يعتبر من العوامل الأساسية لحدوث الأنيميا الممیزة للفشل الكلوي ويمكن لهذا الهرمون تنبيه دورات عديدة من تضاعف الخلايا الجزعية (stem cells) قبل تنبيه الإنقسام الميتوزي النهائي لطلائع الخلايا الدموية الحمراء (pro - erythrocytes) لتوليد الخلايا المخلفة للهيموجلوبين (hemoglobin - synthesized cells) . والإرثروبويتين عبارة عن جليكوبروتين وزنه الجزيئي ٣٩٠٠٠٠ ويبلغ الوزن الجزيئي للصورة البولية في الإنسان ٢٥٠٠٠٠ . ويمثل الشكل التالي تنظيم تخليق هذا العامل .



٢) الإستروميدينات Estromedins :

وهي عديدات ببتيد تتكون في الرحم والكلي والكبد تحت تأثير الإستروجينات .
وينبه هذا العامل نمو خلايا الأورام المستجيبة للإستروجين Estrogen-responsive tumor cells
ويتراوح الوزن الجزيئي لإستروميدينات الرحم ما بين ٦٠.٠٠٠ : ٧٠.٠٠٠ .

٣) عامل نمو الثدي Mammary growth factor :

لقد تم تنقية هذا العامل وصنف علي أنه فوسفوايثانولامين Phosphoethanolamine
وإيثانولامين ethanolamine .

ويوجد هذا العامل في الغدة النخامية بتركيز يعادل تركيز هرمونات الغدة . ويعمل
كعامل نمو خلايا أورام الثدي (hormone dependent mammary tumor like) غير أن
وظيفته الأساسية غير معروفة حتي الآن .

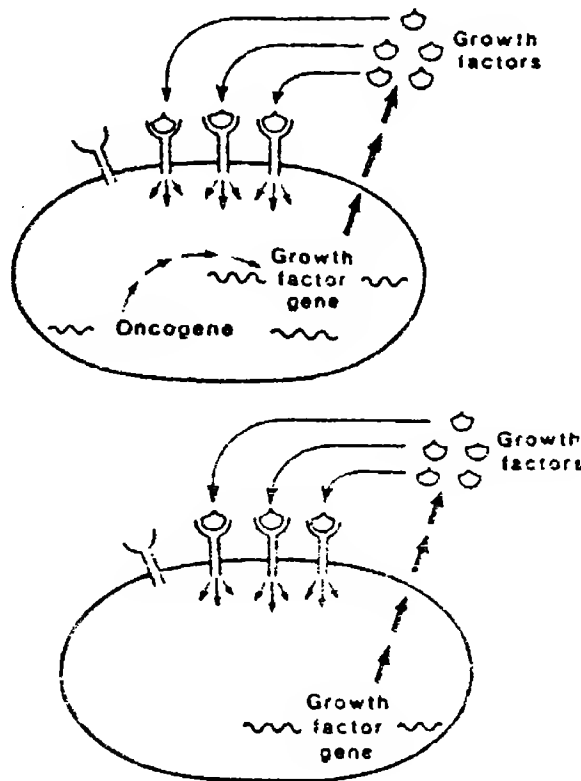
عوامل النمو وجينات السرطان

Growth Factors and Oncogenes

تعرف الـ Oncogenes بأنها الجينات المحدثة للسرطان. ولقد تطورت المواجهة
العلمية لمشكلة السرطان عندما وجد أن نواتج جين السرطان (Oncogene) هذا عبارة عن
بروتينات رئيسية مكونة إما لعامل نمو في الخلية أو لمستقبلات هذا العامل . وتسبب نواتج
جينات السرطان فقد الخلية لقدرتها الطبيعية علي تنظيم وظائف النمو أو الانقسام فيها . فإذا
أفترض وكان جين السرطان مستقبل لعامل نمو مثلاً فإنه يفتقد موضع إرتباطه بعامل النمو
الخاص به . ويستتبع تكوينه داخل الخلية أو علي سطح غشائها الخلوي إلي إحتمال إستمرار
تأثيره كمستقبل نشط يؤثر بصفة مستمرة علي إستمرار عمليات إنقسام ونمو الخلية دونما
حاجة لحدوث إرتباطه بأي عامل أو هرمون نمو . وبذا تفقد الخلية قدرتها الطبيعية علي تنظيم
عمليات النمو أو الانقسام الخاص بها فتستمر في الانقسام دون توقف .

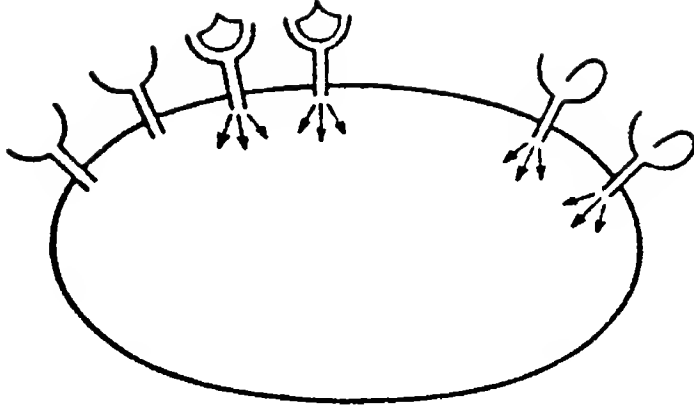
ولقد تم إفتراض ثلاثة ميكانيكيات لشرح تأثير الإنكوجينات (Oncogenes) والتي تؤدي بالخلية إلى فقد إعتتمادها علي عوامل النمو الخارجية وهي :

(١) يفترض أن يكون تأثير الـ (Oncogenes) عن طريق الإفراز الذاتي (autocrine) حيث يكون ناتج حين السرطان عبارة عن عامل نمو ذو قدرة فائقة علي الارتباط بمستقبله علي الخلية المفرزة له فيزيد من القدرة التنبيهية لإستمرار إحداث النمو دون توقف . كما يتضح من الشكل التالي :

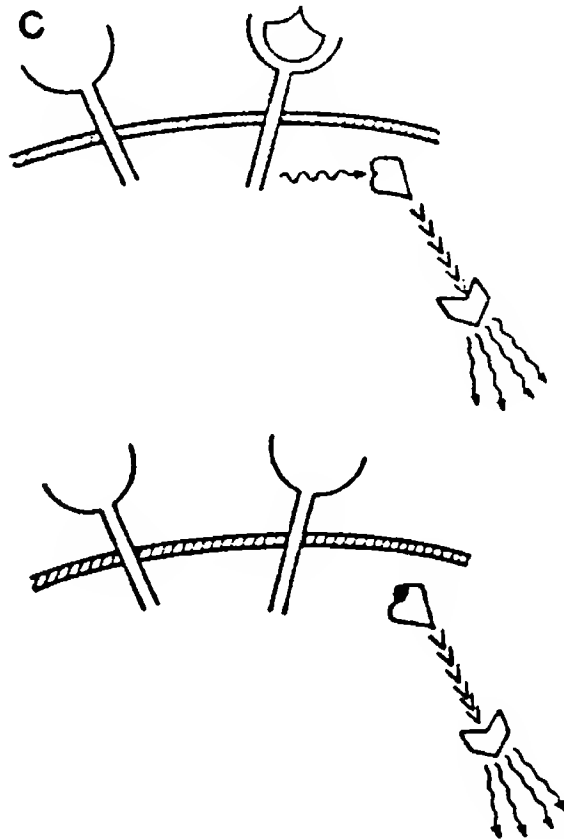


(٢) وفي الإفتراض الثاني يفترض تعديل طبيعة نشاط المستقبل (Receptor alteration) حيث يستمر المستقبل نشطا دونما حاجة إلي إرتباطه بأي عامل أو هرمون نمو . وهو ما يظهره

الشكل التخطيطي التالي :



٣) أما الاحتمال الثالث فيفترض فيه أن يستمر قدرة المستقبل لإنتاج رسالة ثانوية (مثل البروتين المنبه للـ GTP) دون حاجة إلى أي إرتباطه بأي من عوامل أو هرمونات النمو . كما يتضح من الشكل التالي .



ويمكن تلخيص أهم جينات السرطان (Oncogenes) في الجدول التالي . والذي أوضحنا في خاتمة الثانية (Retrovirus) المصدر الذي عزل منه حين السرطان الفيروسي (Vital Oncogene) لأول مرة . أما في الخانة الثالثة (Tumor) فقد بينا نوع السرطان الذي يسببه عامل السرطان وبيننا في الخانة الرابعة (Oncogenic protein) الأورام الآدمية أو الحيوانية التي تسببها عوامل أخرى غير الفيروسات . ولقد تم إستخراج معلومات هذا الجدول نقلا عن (T. Hunter) عام ١٩٨٤ في مقاله المعنون (The Proteins of Oncogenes) والمنشور في Sci. Am. 251,70-79

Name of oncogene	Retrovirus	Tumor	Oncogenic protein		
			Cellular location	Function	Class
src	Chicken sarcoma	—	Plasma membrane	Tyrosine-specific protein kinase	Class 1 (cytoplasmic tyrosine protein kinases)
v-src	Chicken sarcoma	—	Plasma membrane (?)		
lsrc	Cat sarcoma	—	(?)		
abl	Mouse leukemia	Human leukemia	Plasma membrane		
l-fps	Chicken sarcoma	—	Cytoplasm (plasma membrane?)	EGF receptor's cytoplasmic tyrosine-specific protein-kinase domain	Class 1-related (potential protein kinases)
l-fes	Cat sarcoma	—	Cytoplasm (cytoskeleton?)		
l-fes	Chicken sarcoma	—	(?)		
crb-1	Chicken leukemia	—	Plasma and cytoplasmic membranes		
l-fms	Cat sarcoma	—	Plasma and cytoplasmic membranes	Cytoplasmic domain of a growth-factor receptor (?)	Class 2 (growth factors)
l-mil	Chicken carcinoma	—	Cytoplasm	(?)	
l-raf	Mouse sarcoma	—	Cytoplasm	(?)	
l-mos	Mouse sarcoma	Mouse leukemia	Cytoplasm	(?)	
l-sis	Monkey sarcoma	—	Secreted	PDGF-like growth factor	Class 3 (cytoplasmic, GTP binding)
l-Ha-ras	Rat sarcoma	Human carcinoma, rat carcinoma	Plasma membrane	GTP binding	
l-Ki-ras	Rat sarcoma	Human carcinoma, leukemia and sarcoma	Plasma membrane		
l-N-ras	—	Human leukemia and carcinoma	Plasma membrane		
l-fos	Mouse sarcoma	—	Nucleus	(?)	Class 4 (nuclear)
l-myc	Chicken leukemia	Human lymphoma	Nucleus	DNA binding	
l-myb	Chicken leukemia	Human leukemia	Nucleus	(?)	
l-B-lym	—	Chicken lymphoma, human lymphoma	Nucleus (?)	(?)	
l-ski	Chicken sarcoma	—	Nucleus (?)	(?)	Unclassified
l-rel	Turkey leukemia	—	(?)	(?)	
l-erb-A	Chicken leukemia	—	(?)	(?)	
l-ets	Chicken leukemia	—	(?)	(?)	

المواد شبه الهرمونية التي تنتجها الجاميطات (Gamones)

لقد أثبتت نتائج الدراسات الحديثة - التي أجريت لمعرفة ميكانيكية الإخصاب في بعض الحيوانات البحرية اللاقارية - أن لكل من البويضة والحيوان المنوي القدرة علي إنتاج مواد لها بعض التأثيرات الهرمونية سميت بالجامونات (Gamones) وهي كلمة من مقطعين الأول (Ga) مشتق من (Gametes) والناني (mone) مشتق من (Hormone) . أي المواد الشبه هرمونية التأثير التي تنتجها الجاميطات . ولم يثبت حتي الآن كونها هرمونات تشبه الهرمونات التقليدية فلم يمكن فصلها أو معرفة تركيبها الكيميائي وطريقة تكوينها وإفرازها وإلا سميت بالهرمونات الجاميطية . وللتمييز بين المواد التي تنتجها البويضات عن تلك التي تنتجها الحيوانات المنوية سميت في الأنثي بالـ (Gynogamones) وفي الذكر بالـ (Androgamones) . ويختلف الإسمان في المقطع الأول فالمقطع (Gyno) مشتق من كلمة (Gynecology) أي علم أمراض النساء أما المقطع (Andro) فمشتق من إسم الهرمونات الأندروجينية الذكورية (Androgens) . ولقد إستخلص من نتائج هذه الدراسات أن الجامونات أربعة : منها إثنان تنتجها البويضات وإثنان تنتجها الحيوانات المنوية . نوضح بيانها وتأثيراتها فيما يلي :

الجامونات التي تنتجها البويضات (Gynogamones) :

- ١) الـ Gynogamone I يعتقد أنه ينشط الحيوان المنوي للحركة والعموم .
- ٢) الـ Gynogamone II ينحصر تأثيره في جعل سطح الإسبرم لزجا لذا فيعتبر عاملا مساعدا علي إلتصاق الإسبرم بالبويضة لوقت يمكنه من إختراقها .

الجامونات التي تنتجها الحيوانات المنوية (Androgamones) :

- ١) الـ Androgamon I ويعتقد أنه يشبط حركة الإسبرم توفيراً للطاقة المحدودة والمخزنة لحين الحاجة إليها في عملية الإخصاب .
- ٢) الـ Androgamon II يعمل علي إذابة أغشية البويضة لتسهيل إختراق خلية الحيوان المنوي إلي داخل البويضة .

ملحقات Appendix

الرموز المختصرة لأسماء الهرمونات

Abriviations of hormones name

كثيرا ما يصادف القارئ لبعض المراجع في علم الغدد الصماء حروف ترمز لإختصارات في أسماء بعض الهرمونات أو المركبات ذات الأسماء الطويلة نسبيا لذا رأينا أن نبين فيما يلي معاني أهم الإختصارات الشائعة .

ACTH	<u>A</u> drenoc <u>c</u> orticot <u>r</u> ophic <u>h</u> ormone .
ADH	<u>A</u> ntid <u>u</u> ritic <u>h</u> ormone .
ANF	<u>A</u> trial <u>N</u> atriuretic <u>F</u> actor .
ATP	<u>A</u> denosine <u>t</u> riphosphate .
ADP	<u>A</u> denosine <u>d</u> iphosphate .
AMP	<u>A</u> denosine <u>m</u> onophosphate .
cAMP	cyclic <u>A</u> denosine <u>m</u> onophosphate .
AVP	<u>A</u> rg - <u>V</u> asopressin .
CCK	<u>C</u> holec <u>y</u> stok <u>i</u> nin .
CRF	<u>C</u> orticotropic <u>r</u> eleasing <u>f</u> actor .
CT	Thyroid / parathyroid <u>C</u> alcitonin .
DHEA	<u>D</u> ehydroepiandrosterone .
DOC	11- <u>D</u> eoxycorticosterone .
DPN	<u>D</u> iphosphopyridine <u>n</u> ucleotide or (NAD)
EGF	Epidermal <u>g</u> rowth <u>f</u> actor .
EP	<u>E</u> pinephrine .
FGF	<u>F</u> ibroblast <u>g</u> rowth <u>f</u> actor .
FSH	<u>F</u> ollicle - <u>S</u> timulating <u>H</u> ormone .

GABA	<u>G</u> amma <u>a</u> mino <u>b</u> utyric <u>a</u> cid .
GH	<u>G</u> rowth <u>H</u> ormone, Somatomammotropin, Somatotropin.
GIP	<u>G</u> astric <u>I</u> nhibitory <u>P</u> olypeptide .
GLI	<u>E</u> ntro <u>g</u> lucagon .
GRH	<u>G</u> onadotropin <u>R</u> eleasing <u>H</u> ormone .
GRF	<u>G</u> rowth hormone <u>r</u> eleasing <u>f</u> actor .
GTP	<u>G</u> uanosine <u>t</u> ri <u>p</u> hosphate
GDP	<u>G</u> uanosine <u>d</u> i <u>p</u> hosphate
GMP	<u>G</u> uanosine <u>m</u> ono <u>p</u> hosphate
hCG	<u>H</u> uman <u>c</u> horionic <u>g</u> onadotropin .
hPL	<u>H</u> uman <u>p</u> lacental <u>l</u> actogen .
IGF	<u>I</u> nsulin - <u>l</u> ike <u>g</u> rowth <u>f</u> actor .
LATS	<u>L</u> ong - <u>a</u> cting <u>t</u> hyroid <u>s</u> timulator .
LH	<u>L</u> uteinizing <u>h</u> ormone .
LPH	<u>L</u> ipotropin <u>h</u> ormone .
LT	<u>L</u> eukotrienes .
LTA ₄	<u>L</u> eukotriene <u>A</u> ₄ .
LTAS	<u>L</u> eukotriene <u>A</u> <u>S</u>
LTB	<u>L</u> eukotrienes <u>B</u> .
LTC	<u>L</u> eukotriene <u>C</u> .
LTC ₅	<u>L</u> eukotriene <u>C</u> ₅ .
MIF	<u>M</u> elanotropin release <u>i</u> nhibiting <u>f</u> actor .
MRF	<u>M</u> elanotropin <u>i</u> nhibiting <u>f</u> actor .
MSH	<u>M</u> elanocyte - <u>s</u> timulating <u>h</u> ormone .
NAD	<u>N</u> icotinamide - <u>a</u> denine <u>d</u> inucleotid .
NADP	<u>N</u> icotinamide - <u>a</u> denine <u>d</u> inucleotid <u>p</u> hosphate .

NADPH	Reduced <u>N</u> icotinamide- <u>a</u> denine <u>d</u> inucleotid <u>p</u> hosphate
NGF	<u>N</u> erve <u>g</u> rowth <u>f</u> actor .
NEP	<u>N</u> orepine <u>p</u> hrine (Noradrinaline) .
OAF	<u>O</u> steoclast - <u>a</u> ctivating <u>f</u> actor .
PGE ₁	<u>P</u> rostaglandin E ₁
PGE ₂	<u>P</u> rostaglandin E ₂
PGF ₁	<u>P</u> rostaglandin F ₁
PGF ₂	<u>P</u> rostaglandin F ₂
PGA ₂	<u>P</u> rostaglandin A ₂
PG I ₂	<u>P</u> rostacyclin .
PP	<u>P</u> ancreatic <u>p</u> olypeptide .
PRL	<u>P</u> rolactin .
PRH	<u>P</u> rolactin - <u>r</u> eleasing <u>h</u> ormone .
PTH	<u>P</u> arathyroid <u>h</u> ormone .
SP	<u>S</u> ubstance <u>P</u> .
T ₃	Triiodothyronine.
T ₄	Tetraiodothyronine (Thyroxine)
THF	<u>T</u> hymic <u>H</u> ormonal <u>F</u> actor .
TSH	<u>T</u> hyroid <u>S</u> timulating <u>H</u> ormone
TRH	<u>T</u> hyrotropic <u>R</u> eleasing <u>H</u> ormone .
TXB ₂	<u>T</u> hrombo <u>x</u> ane B ₂ .
TXA ₂	<u>T</u> hrombo <u>x</u> ane A ₂ .
VIP	<u>V</u> aso <u>i</u> ntestinal <u>p</u> eptide .

تصنيف هرمونات الثدييات العليا المعروفة

أولا : الهرمونات المشتقة من الأحماض الأمينية

Amino acid - driven hormones :

تأثيراته	مصدره	إسم الهرمون
Glycogenolysis in liver; increases blood pressure	Adrenal medulla (CNS)	Adrenals Epinephrine (EP) (adrenaline)
Gastric secretion; may affect CNS	Gut, CNS, mast cells, many tissues	Intestine Histamine
A tripeptide inducing differentiation of avian and mammalian B-precursor cells	Bursa of Fabricius	Bursa of Fabricius (chickens) Bursin
Variety of activities in nervous system; innervates adrenal medulla	Neurons	Nervous system (Acetylcholine)
Inhibits PRL release (and other actions)	CNS	Dopamine (also believed to be PIF)
Neurotransmitter; inhibits release of CRF and PRL	CNS	γ -Aminobutyric acid (GABA)
Neurotransmitter; increases blood pressure	CNS neurons	Norepinephrine (NEP) (noradrenaline)
Affects smooth muscles + nerves; stimulates release of GH, TSH, ACTH (CRF), and inhibits LH release	CNS neurons, gut	Serotonin
Affects GH release from anterior pituitary		Pineal gland Acetylserotonin
Inhibits GH release from anterior pituitary; affects reproductive functions		Melatonin
Inhibition of monoamine oxidase		Octopamine
Increases oxidation rates in tissues	Thyroid gland	Thyroid/parathyroid gland Thyroxine (T ₄) and tri-iodothyronine (T ₃)

ثانيا : الهرمونات المشتقة من الحمض الدهني (الأراكيدونيك)

Fatty acid (arachidonic acid) - driven hormones :

تأثيراته	مصدره	إسم الهرمون
	Blood	
Prevents aggregation of platelets	Vascular endothelium, blood	Prostacyclin (PGI_2)
Metabolite of TXA_2	Platelets	Thromboxane B_2 (TXB_2)
	Lung	
Long-acting bronchoconstrictor		Leukotrienes (LT)
Long-acting bronchoconstrictor		Leukotriene A_5 (LTA_5)
Long-acting bronchoconstrictor		Leukotriene C (LTC)
Long-acting bronchoconstrictor		Leukotriene A_4 (LTC_4)
Long-acting bronchoconstrictor		Leukotriene C_5 (LTC_5)
Long-acting bronchoconstrictor		Leukotriene B (LTB)
Causes platelet aggregation	Platelets, lung, etc.	Thromboxane A_2 (TXA_2)
	Prostaglandins	
Stimulates cyclic AMP	Wide variety of cells	Prostaglandin $\text{E}_1 + \text{E}_2$ (PGE_1 or PGE_2)
Active in dissolution of corpus luteum; ovulation + parturition contractions	Wide variety of cells	Prostaglandin $\text{F}_{1\alpha} + \text{F}_{2\alpha}$ ($\text{PGF}_{1\alpha}$ or $\text{PGF}_{2\alpha}$)
Hypotensive effect	Kidney	Prostaglandin A_2 (PGA_2)

ثالثا : هرمونات الـ Autoimmune antibodies acting like unregulated hormones

Produces diabetes-like syndrome	Human	Autoimmune antiinsulin
Stimulates thyroid-like TSH, but is not regulated by thyroid hormone	Human	Long-acting thyroid stimulator (LATS)

رابعاً : الهرمونات عديدة الببتيد : Polypeptides hormones

تأثيراته	مصدره	إسم الهرمون
Analgesic actions in CNS; other unknown effects	Adrenal medulla and CNS cells	Adrenals Met-enkephalin + Leu- enkephalin
<i>Zona glomerulosa</i> cells of adre- nal cortex to stimulate syn- thesis + release of aldosterone	Blood, lungs, brain, many tissues	Blood Angiotensin II
Vasodilator; lowers blood pressure	Plasma, gut, other tissues	Bradykinin
Stimulates bone resorption <i>in vitro</i>	Human leukocytes	Osteoclast-activating fac- tor (OAF)
Similar to FGF	Platelets	Platelet growth factor
Blood pressure lowering; stimulates renal sodium excretion; increases GFR and urine volume	Atria	Heart Atrial natriuretic factor (ANF; also known as atriopeptin)
Regulates reproductive glands	Hypothalamus and pineal gland	Hypothalamus hormones Arg-vasotocin
Releases ACTH + β -en- dorphin in anterior pitui- tary	Hypothalamus	Corticotrophic-releasing factor (CRF)
Releases FSH and LH in an- terior pituitary	Hypothalamus, dis- tributed in CNS, milk; gonadal cells containing GRH re- ceptors	Gonadotrophic-releasing hormone (GRH)
Inhibits release of GH and TSH in anterior pituitary; regulates pancreatic hor- mones	Hypothalamus, extra- hypothalamic brain, spinal cord, pan- creas, stomach, and intestine	Growth hormone release inhibiting hormone (somatostatin)
Releases GH in anterior pituitary		Growth hormone releas- ing factor (GRF)
Prevents release of MSH in anterior pituitary; probably not in man		Melanotropin release in- hibiting factor (MIF)
Releases MSH in anterior pituitary; probably not in man		Melanotropin releasing factor (MRF)

تابع رابعا : الهرمونات عديدة الببتيد : Polypeptides hormones

تأثيراته	مصدره	إسم الهرمون
May have neurotransmitter actions; in pharmacological amounts, has several effects on gut	Hypothalamus, intestine (mucosa)	Neurotensin
Releases PRL in anterior pituitary		Prolactin releasing factor (PRH or TRH)
Transmits pain and other functions; increases smooth muscle contractions of GI tract	Hypothalamus and CNS, intestine	Substance P (SP)
Releases TSH and PRL in anterior pituitary	Hypothalamus, extra-hypothalamic brain, spinal cord, and brain stem	Thyrotropic releasing hormone (TRH)
Hypothermic hormone; increases gastrin + gastric acid secretion; many other actions	Nerves + endocrine cells of gut	Intestine Bombesin
Stimulates gallbladder contraction + bile flow; enhances secretion of pancreatic enzymes		Cholecystokinin (CCK) (pancreozymin)
May have some role in glucose homeostasis	Gut, L cells of ileum and colon, brain	Enteroglucagon (different from pancreatic glucagon) (GLI, glucagon-like immunoreactivity)
Inhibits gastric acid secretion; stimulates insulin secretion when blood glucose level >25 mg/dl above fasting level	Duodenum	Gastric inhibitory polypeptide (GIP)
Glucagon-like activity		Glicentin
Increases secretion of gastric acid + pepsin + many other effects	G cells in midpyloric glands, in stomach antrum	Gastrin
Stimulates pancreatic acinar cells to release bicarbonate + water which are transported to duodenum to elevate pH	Duodenum when pH of its contents is less than 4.5	Secretin

تابع رابعا : الهرمونات عديدة الببتيد : Polypeptides hormones

تأثيراته	مصدره	إسم الهرمون
Neurotransmitters in peripheral autonomic nervous system; relaxes smooth muscles of circulation; increases secretion of water and electrolytes from pancreas and gut	GI tract, hypothalamus, + elsewhere	Vasointestinal peptide (VIP)
Acts on bone marrow to induce terminal differentiation + initiation of hemoglobin synthesis		Kidney Erythropoietin
Cartilage sulfation; somatic cell growth, insulin-like effect	Liver, muscle, kidney, + other tissue	Liver Somatomedins (IGF and IGF ₂ = insulin-like growth factors)
After release, selective chemo-attractants for eosinophils	Lung mast cells	Lung Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis
Stimulates conversion of white blood cell precursors to granulocytes and mononuclear phagocytes	Kidney, lung, spleen, peritoneal exudates	Other Colony-stimulating factor; macrophage growth factor
Cartilage sulfation; somatic cell growth; insulin-like effects	Liver, muscle, kidney, + other tissues	HLA antigen: somatomedin(s) (IGF and IGF ₂ = insulin-like growth factors)
Increases during gestation (may inhibit myometrial contractions)	Corpus luteum	Ovaries Relaxin
Glycogenolysis in liver, increases cyclic AMP	A cells	Pancreas Glucagon
Glucose utilization in liver; promotes synthesis of glycogen	B cells	Insulin
Has a number of effects on gut in pharmacological amounts	Pancreatic islets (peripheral cells of)	Pancreatic polypeptide (PP)

تابع رابعا : الهرمونات عديدة الببتيد : Polypeptides hormones

تأثيراته	مصدره	إسم الهرمون
Precursor to insulin	B cells	Proinsulin
Stimulates synthesis and release of cortisol and dehydroepiandrosterone from adrenal cortex	Adenohypophysis	Pituitary Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)
Increases water reabsorption in kidney	Posterior pituitary	Arg-vasopressin (AVP or ADH)
Analgesic actions in CNS	<i>Pars intermedia</i> and CNS cells	β -Endorphin
Stimulates proliferation of cells derived from endoderm and mesoderm in presence of serum		Fibroblast growth factor (FGF)
Stimulates development of ovarian follicle and secretion of estrogen; stimulates seminal tubules and spermatogenesis	Adenohypophysis	Follicle-stimulating hormone (FSH)
Somatic cell growth mediated by somatomedins, hyperglycemia, liver steroid metabolism, bone sulfation reactions	Adenohypophysis	Growth hormone (somatomammotropin or somatotropin) (GH)
Fat mobilization; source of opioid peptides	Adenohypophysis	Lipotropin (LPH)
Stimulates Leydig (interstitial) cell development in male + production of testosterone; stimulates corpus luteum and its production of progesterone in female	Adenohypophysis	Luteinizing hormone (formerly "interstitial cell regulating hormone" in reference to male) (LH)
CNS functions (e.g., in memory retention) and skin-darkening reaction	Adenohypophysis <i>pars intermedia</i>	Melanocyte-stimulating hormone (MSH)
Acts on GI tract to alter motility; stimulates contraction of fundus + antrum + decreases gastric emptying	Duodenum (jejunum), pineal, pituitary	Motilin

تابع رابعا : الهرمونات عديدة الببتيد : Polypeptides hormones

تأثيراته	مصدره	إسم الهرمون
Prolongs ovarian cell survival Lactating mammary gland, milk letdown; uterine contraction at parturition	Posterior pituitary, hypothalamus	Ovarian growth factor Oxytocin
Synthesis of milk constituents in mammary gland; stimulates testosterone production; secondary growth hormone effects in liver (e.g., as hyperglycemic agent); mammary gland secretory cell differentiation	Adenohypophysis	Prolactin (PRL)
Stimulates thyroid gland follicles to secrete thyroid hormone	Adenohypophysis	Thyroid-stimulating hormone (TSH)
LH-like functions, maintains progesterone productivity during pregnancy Acts like PRL and like GH because of large amount of hPL produced		Placenta Human chorionic gonadotropin (hCG) Human placental lactogen (hPL)
Stimulates proliferation of cells of ectodermal and mesodermal origin with serum; inhibits gastric secretion		Salivary gland Epidermal growth factor (EGF), formerly urogastrone
Stimulates gastric acid secretion	Amphibian skin	Skin Alytesian
Similar to CCK + gastrins	Frog skin	Cerulein
Stimulates gastric secretion	Amphibian skin	Litorin
Stimulates gastric secretion	Amphibian skin	Ranatensin
Differentiation and growth of embryonic dorsal root ganglia		Submaxillary gland Nerve growth factor (NGF)

تابع رابعا : الهرمونات عديدة الببتيد : Polypeptides hormones

تأثيراته	مصدره	إسم الهرمون
Testes		
Mediates involution of the mullerian ducts	Fetal Sertoli cells of the testes	Antimullerian hormone
Negative feedback inhibitors of FSH secretion from anterior pituitary	Seminiferous tubule (and ovary)	Inhibin
Thymus		
Activates adenylate cyclase in thymus + spleen cells		Thymic humoral factor (THF)
Stimulates phagocytes, stimulates differentiation of precursors into immune competent T cells		Thymopoietin I and II, α -thymosin
Thyroid/parathyroid		
Lowers serum calcium	Parafollicular C cells of thyroid gland	Calcitonin (CT)
Stimulates bone resorption; stimulates phosphate excretion by the kidney	Parathyroid glands	Parathyroid hormone (PTH)

خامسا : الهرمونات الإسترويدية Steroid Hormones

تأثيراته	مصدره	إسم الهرمون
Adrenals		
Salt retention in kidney	<i>Zona glomerulosa</i> of adrenal cortex	Aldosterone and 11-deoxycorticosterone (DOC)
Antistress hormone, carbohydrate metabolism, circulating glucose increased, liver glycogen increased, depresses immune system; antiinflammatory agent	<i>Zona fasciculata</i> and <i>zona reticularis</i> of adrenal cortex	Cortisol (hydrocortisone)
Weak androgen; major secretion of fetal adrenal cortex; can be converted to estrogen; may have other unknown actions	<i>Zona reticularis</i> of adrenal cortex	Dehydroepiandrosterone (DHEA)
Brain		
Stimulates catecholamine receptors in CNS		Catecholestrogens

تابع خامسا : الهرمونات الإسترويدية : Steroid Hormones

تأثيراته	مصدره	إسم الهرمون
<p>Kidney</p> <p>1,25-Dihydroxyvitamin D₃ (1,25-dihydroxy-cholecalciferol)</p> <p>24R,25-Dihydroxy-vitamin D₃ (24R,25-dihydroxycholecalciferol)</p>		
<p>Ovaries</p> <p>17β-Estradiol and estriol</p> <p>Progesterone</p>	<p>Ovarian follicle (corpus luteum)</p> <p>Corpus luteum, placenta (ovarian follicle)</p>	
<p>Testes</p> <p>Dihydrotestosterone</p> <p>Testosterone</p>	<p>Seminiferous tubule + other male tissues (e.g., prostate)</p> <p>Leydig cells (interstitial cells of testis) (adrenal)</p>	

خامسا : مواد الرسالة الثانية : Second messenger substances

Arachidonic acid	All cell membranes	Precursor of prostaglandins
Ca ²⁺ (and calmodulin)	All cells	Required for secretory activity; enzyme regulator
Cyclic AMP	Many cells	Protein phosphorylation
Cyclic GMP	Many cells	
Diadenosinetetraphosphate	Many cells	Ligand of binder associated with DNA polymerase α

خامسا : الهرمونات الحشرية Insect hormones :

تأثيراته	مصدره	إسم الهرمون
Stimulates molting Controls molting		Ecdysone (steroid) Juvenile hormone (JH) (hydrocarbon terpenoid)

سادسا : الهرمونات النباتية Plant hormones :

تأثيراته	مصدره	إسم الهرمون
Stimulates extension growth and cell division in cambium and foot	All higher plants and some lower plants	Auxins (indoleacetic acid)
Stimulates extension growth	Widespread plant regulators	Giberellins (diterpenoid cells)
Promotes cell division		Kinins (N-substituted)

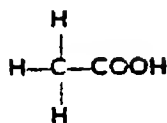
الأحماض الأمينية

Amino Acid

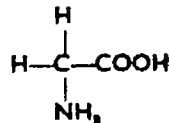
ينتج عن التحليل المائي لمختلف البروتينات عشرون حمضا أمينيا مختلفا . وكثيرا ما يكتب تتابع الأحماض الأمينية في جزئ الهرمون عديد الببتيد بأسمائها المختصرة . وقد يكتب الاسم المختصر للحمض الأميني في حرف واحد أو في ثلاثة أحرف كما يلي :

الإختصار في حرف واحد	الإختصار في ثلاثة أحرف	إسم الحمض الأميني الكامل
A	Ala	Alanine
R	Arg	Arginine
N	Asn	Asparagine
D	Asp	Aspartic acid
C	Cys	Cysteine
E	Glu	Glutamic acid
Q	Gln	Glutamine
G	Gly	Glycine
H	His	Histidine
I	Ile	Isoleucine
L	Leu	Leucine
K	Lys	Lysine
M	Met	Methionine
F	Phe	Phenylalanine
P	Pro	Proline
S	Ser	Serine
T	Thr	Threonine
W	Trp	Tryptophan
Y	Tyr	Tyrosine
V	Val	Valine

ولعل أبسط الأحماض الأمينية تركيباً هو الجليسين (Glycine) أو الـ amino-acetic acid

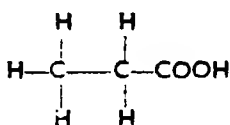


acetic acid

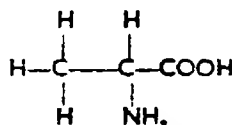


amino-acetic acid
(glycine)

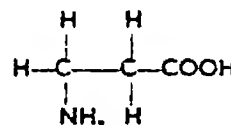
يليه الحمض الأميني الألانين (alanine) أو الـ amino propionic acid الذي يوجد علي صورتين ألفا (α) إذا كانت مجموعة الأمين علي ذرة الكربون ألفا (α) وبيتا (β) إذا كانت مجموعة الأمين علي ذرة الكربون بيتا (β) كما يتضح من الآتي :



propionic acid

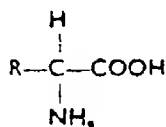


α-amino-propionic acid
(alanine)



β-amino-propionic acid
(β alanine)

وبنفس الطريقة فإنه يمكن للحمض (butyric acid) أن يعطي ثلاثة أحماض أمينية ممكنة وهكذا وعلي العموم توجد الأحماض الأمينية العشرون - في البروتينات - علي صورة (α amino acid) حيث يكون لها التركيب العام التالي :



حيث تمثل الـ R ذرة إيدروجين (H) في الجليسين أو (CH₃) في الألانين وترتبط ذرة الكربون ألفا (α) في كل الأحماض الأمينية (ماعدا الجليسين) بأربعة ذرات أو بمجموع مختلفة . وعليه فتكون تلك الذرة غير متناظرة .

ويمكن تقسيم الأحماض الأمينية (العشرون) المتحصل عليها من تحليل البروتينات كما يلي :

أولا : الأحماض الأمينية الأليفاتية Aliphatic amino acids

وتنقسم إلى أربعة مجموعات هي :

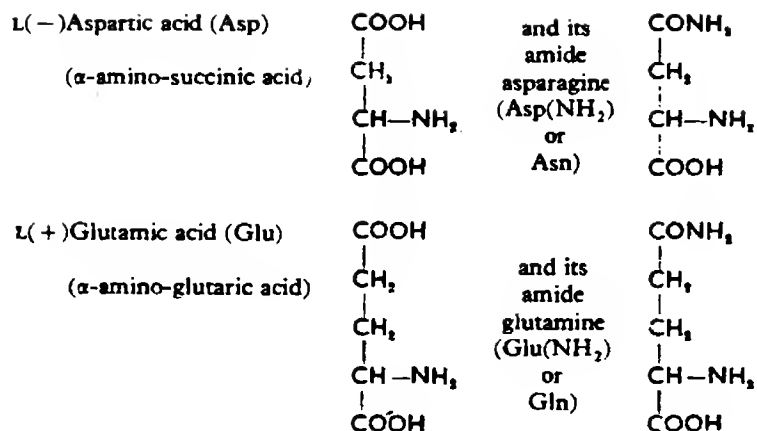
١) الأحماض وحيدة الأمين وحيدة الكربوكسيل Monoamino - monocarboxylic acids

وتشمل الأحماض الأمينية الآتي بيان أسمائها وتراكيبها الكيميائية :

Glycine (Gly) (amino-acetic acid)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
L(+)Alanine (Ala) (α -amino-propionic acid)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
L(-)Serine (Ser) (α -amino- β -hydroxy-propionic acid)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{NH}_2 \end{array}$
L(+)Threonine (Thr) (α -amino- β -hydroxy-butyric acid)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{NH}_2 \end{array}$
L(+)Valine (Val) (α -amino-isovaleric acid)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{ > } \begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
L(-)Leucine (Leu) (α -amino-isocaproic acid)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{ > } \begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
L(+)Isoleucine (Ile) (α -amino- β -methylvaleric acid)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{ > } \begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$

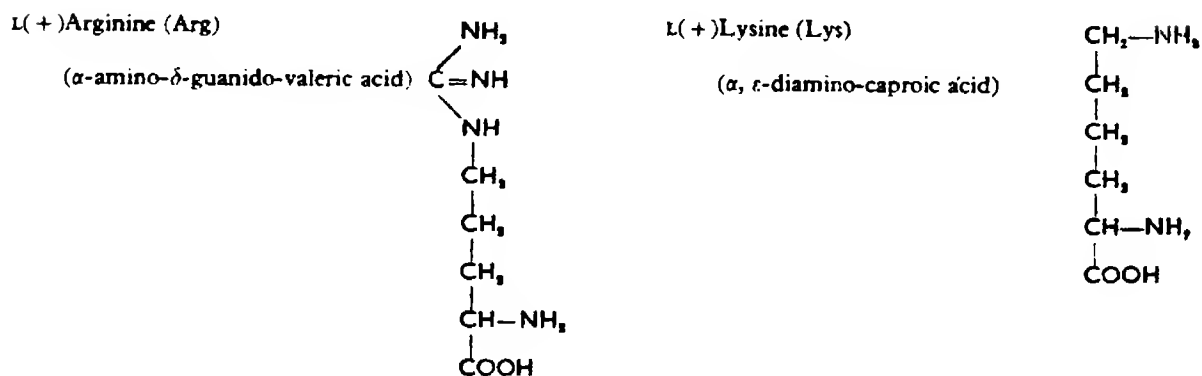
٢) الأحماض وحيدة الأمين ثنائية الكربوكسيل Monoamino-dicarboxylic acids

وتشمل الأحماض الآتي بيان أسمائها وتراكيبها الكيميائية :



٣) الأحماض ثنائية الأمين أحادية الكربوكسيل Diamino-monocarboxylic acids

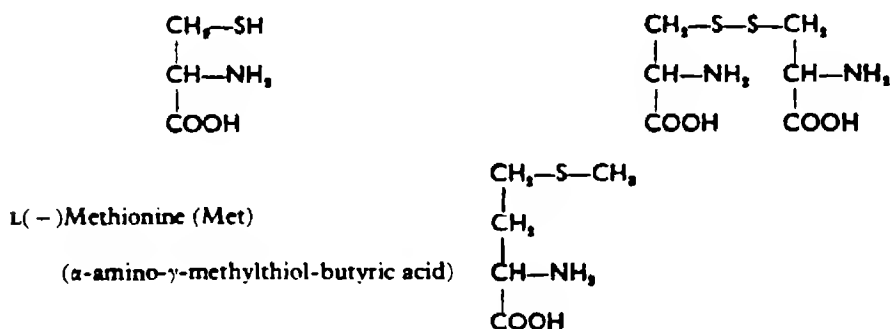
وتشمل الأحماض الآتي بيان أسمائها وتراكيبها الكيميائية :



٤) الأحماض الأمينية المحتوية على كبريت Sulphur - containing amino acids

وتشمل الأحماض الأمينية الآتي بيان أسمائها وتراكيبها الكيميائية :

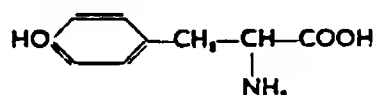
L(−)Cysteine (α-amino-β-thiol-propionic acid) (Cys) and L(−)Cystine (dicysteine) (CySSCy)



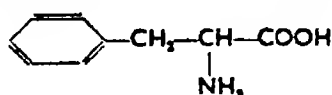
ثانيا : الأحماض الأروماتية ومختلفة الحلقة Aromatic and heterocyclic acids

وتشمل الأحماض الأمينية الآتي بيان أسمائها تراكييها الكيميائية :

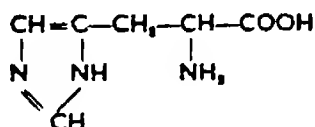
L(-)Tyrosine (α -amino- β -*p*-hydroxyphenyl-propionic acid) (Tyr)



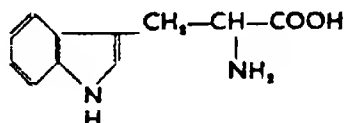
L(-)Phenylalanine (α -amino- β -phenyl-propionic acid) (Phe)



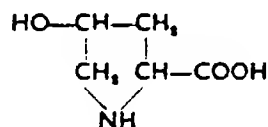
L(-)Histidine (α -amino- β -iminazoly-propionic acid) (His)



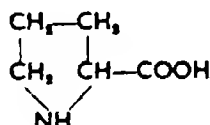
L(-)Tryptophan (α -amino- β -indole-propionic acid) (Trp)



L(-)Hydroxyproline (Hyp)



L(-)Proline (α -pyrrolidine-carboxylic acid) (Pro)



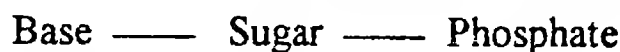
Genetic Code

يعبر عن الشفرة الوراثية بتتابع ثلاثة نيوكليوتيدات كما تظهر في الـ (mRNA). ويقرأ تتابع كل شفرة من الشمال إلى اليمين ابتداء من النهاية (5') في إتجاه النهاية (3'). وتظهر الشفرات (UAA), (UAG), and (UGA) في نهاية سلسلة (CT) عديد الببتيد. ولا يوجد شفرة خاصة لبداية سلسلة عديد الببتيد طالما كان الميثيونين (Met) دائما الحمض الأميني الأول.

الوضع الثالث عند النهاية (3')	الوضع اثنائي				الوضع الأول عند النهاية (5')
U	U	C	A	G	U
C	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
A	Phe	Ser	Tyr	Cys	A
G	Leu	Ser	C.T.	C.T.	G
	Leu	Ser	C.T.	Trp	
	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
	Ile	Thr	Ans	Ser	U
	Ile	Thr	Ans	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

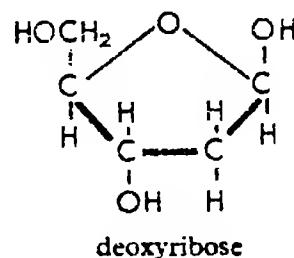
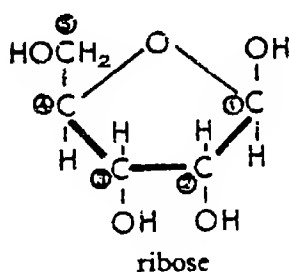
النوكليوتيدات ذات الأهمية الحيوية في تنظيم ميكانيكية التأثيرات الهرمونية

تتكون الأحماض النووية (Nucleic acids) والتي تشمل الـ (DNA) والـ (RNA) من وحدات تركيبية تعرف بالنوكليوتيدات (Nucleotides). وتتكون النوكليوتيد من قاعدة (base) بيورين (purine) أو بيريميدين (pyrimidine) مرتبطة بسكر خماسي (pentose sugar) الذي يتم أستراته (esterified) بحمض الفوسفوريك .



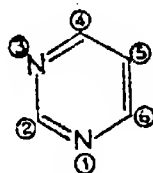
السكر الخماسي Pentose sugar :

يحتوي نوكليوتيدات الحمض النووي الـ (RNA) علي سكر الريبوز (Ribose) أما الحمض النووي الـ (DNA) فيحتوي علي سكر الـ 2-ديوكسي ريبوز (2-deoxyribose)

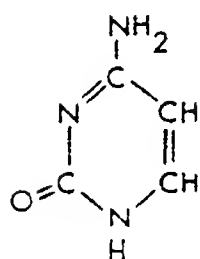


قواعد البيريميدين Pyrimidine bases :

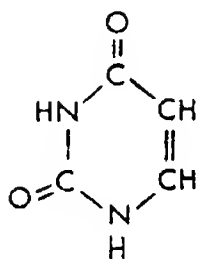
تشتق كل قواعد البيريميدين من مركب أبوي يعرف بالـ Pyrimidine والذي يتكون من حلقة سداسية تحتوي علي أربعة ذرات كربون وذرتين نيتروجين كالاتي :



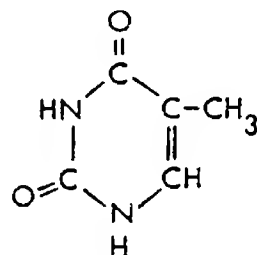
وتعتبر السيتوزين (Cytosine) والثيمين (Thymine) واليوراسيل (Uracil) من أهم مشتقات البيريميدين الموجودة في الأحماض النووية .



cytosine

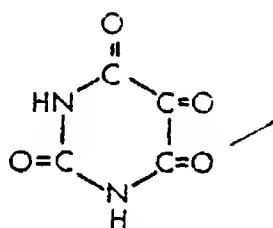


uracil

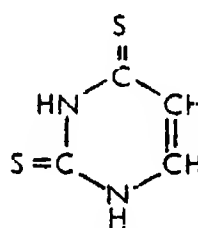


thymine
5-methyl-uracil

كما يوجد من البيريميديات الألوكسان (Aloxan) الذي يستعمل في إحداث البول السكري تجريبيا والثيوراسيل (Thiouracil) الذي يستعمل في علاج فرط نشاط الدرقية (hyperthyroidism) .



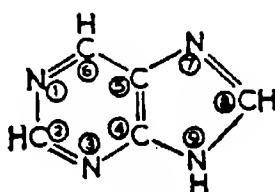
alloxan



thiouracil

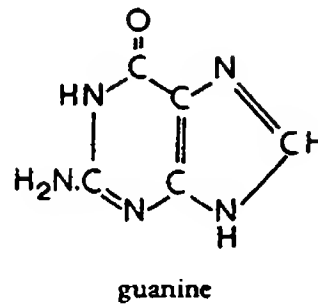
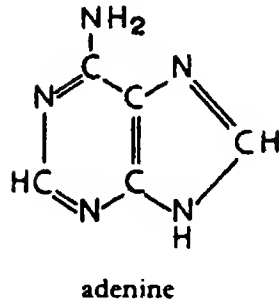
قواعد البيورين : Purine bases

تشتق قواعد البيورين من مركب أبوي يعرف بإسم البيورين (Purine) الذي يتكون من حلقة بيريميدين (Pyrimidine ring) وحلقة إيميدازول (imidazole) مندمجتان معا

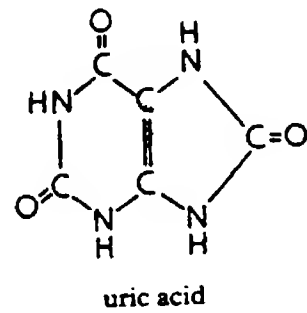
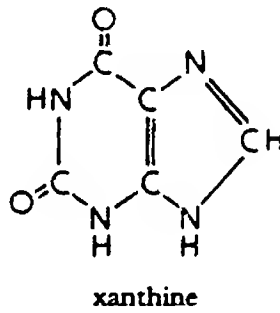
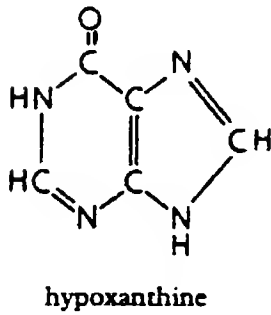


purine

ويعتبر الأدينين (Adinine) والجوانين (Guanine) من أهم قواعد البيورين

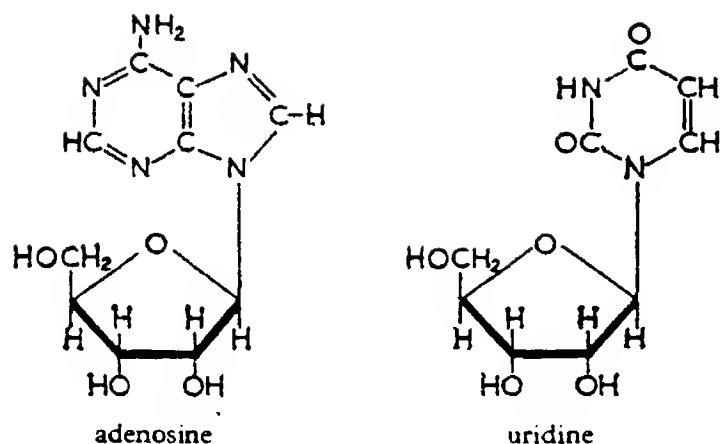


ويوجد في الطبيعة من البيورينات الأخرى الهيبوكسنتين (Hyoxanthine) والزانتين (Xanthine) وحمض البوليك (Uric acid) .



: النوكليوسيدات (Nucleosides)

تتكون النوكليوسيدات من اندماج قاعدة من البيورين أو البيريميدين مع السكر الخماسي . فمثلا عند اندماج الأدينين مع الريبوز يتكون ريبونوكليوسيد (Ribonucleoside) يسمى بالأدينوزين (Adinosine) .



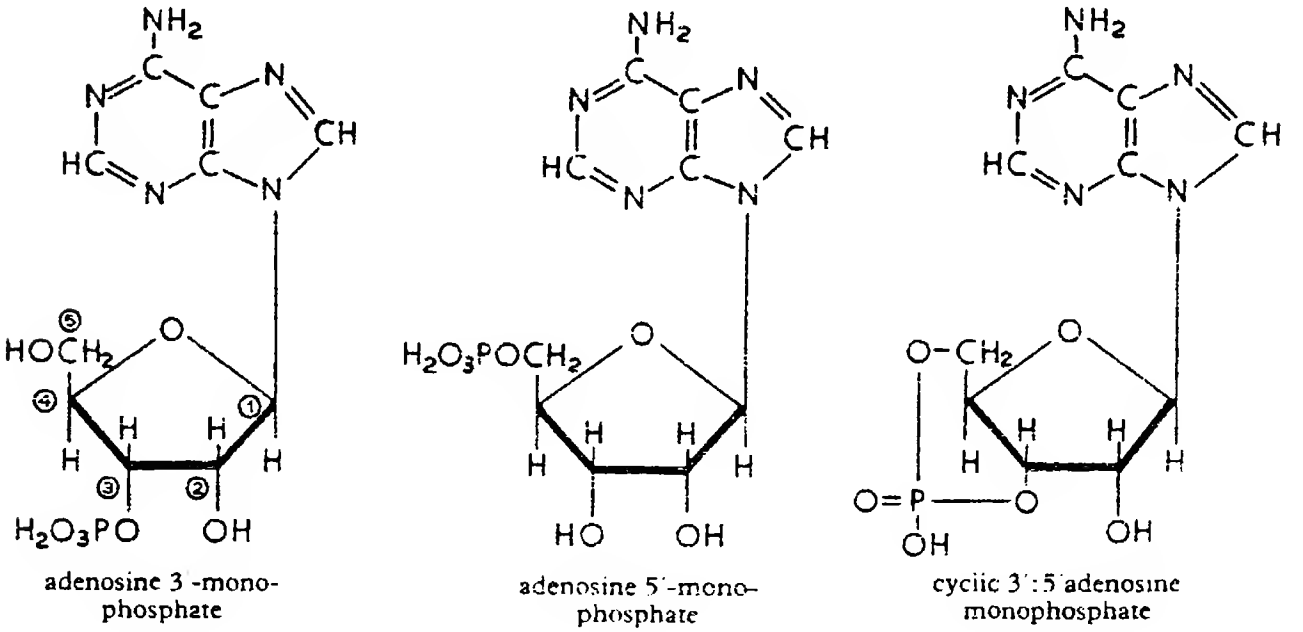
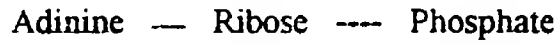
وتسمى النيوكليوسيدات المتكونه من سكر الريبوز بالريونيوكلويسيدات (Ribonucleocides) أما النيوكليوسيدات المتكونه من سكر الديزوكسي ريبوز (Deoxyribose) بالديزوكسي ريونيوكلويسيدات (Deoxyribonucleocides) . أنظر الجدول التالي :

Base	Ribonucleoside	Deoxyribonucleoside
Cytosine	Cytidine	Deoxycytidine
Uracil	Uridine	—
Thymine	—	Thymidine
Adenine	Adenosine	Deoxyadenosine
Guanine	Guanosine	Deoxyguanosine
Hypoxanthine	Inosine	—

ويفرق بين ذرات الكربون علي السكر وذرات الكربون والنيتروجين علي القاعدة الآزوتية بترقيم ذرات الكربون علي السكر بالأرقام 1', 2', 3' ... etc. وفي نيوكليوسيدات البيريميدين ترتبط ذرة الكربون رقم ١ في البيريميدين مع ذرة الكربون رقم 1' للسكر أما في نيوكليوسيدات البيورين فيتم الارتباط بين ذرة النيتروجين رقم ٩ للبيورين مع ذرة الكربون رقم 1' للسكر .

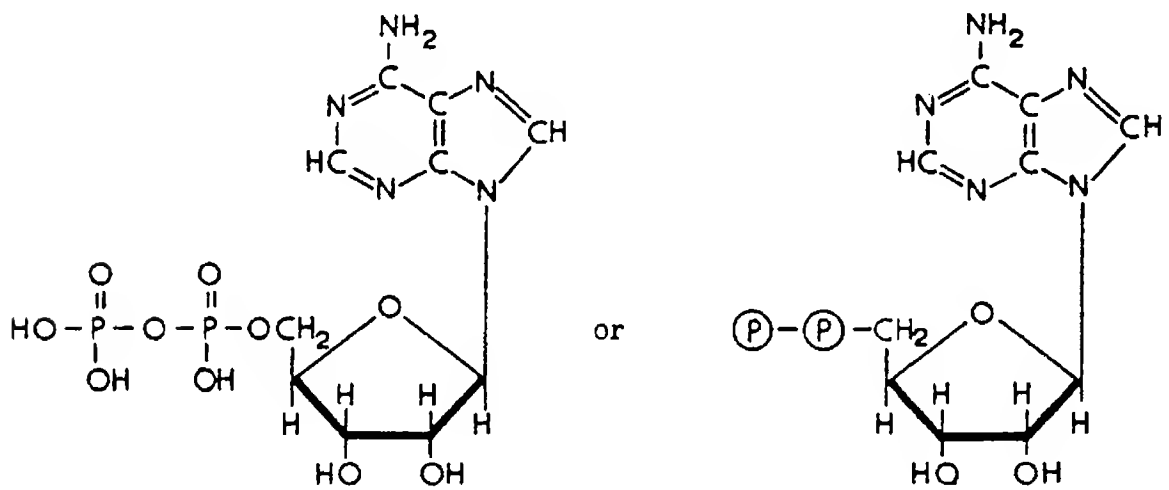
النوكليوتيدات Nucleotides :

يتكون النوكليوتيد عند أسترة (estrified) شق السكر للنوكليوسيد بحمض الفوسفوريك .
فمثلا يمكن تكثيف الجوانوزين (guanosine) مع حمض الفوسفوريك لتكوين ريونوكليوتيد
(ribonucleotide) يسمى جوانوزين أحادي الفوسفات (Guanosine monophosphate) أو
الـ (GMP) وبنفس الطريقة يتكون النوكليوتيد (AMP) (Adenosine monophosphate) من

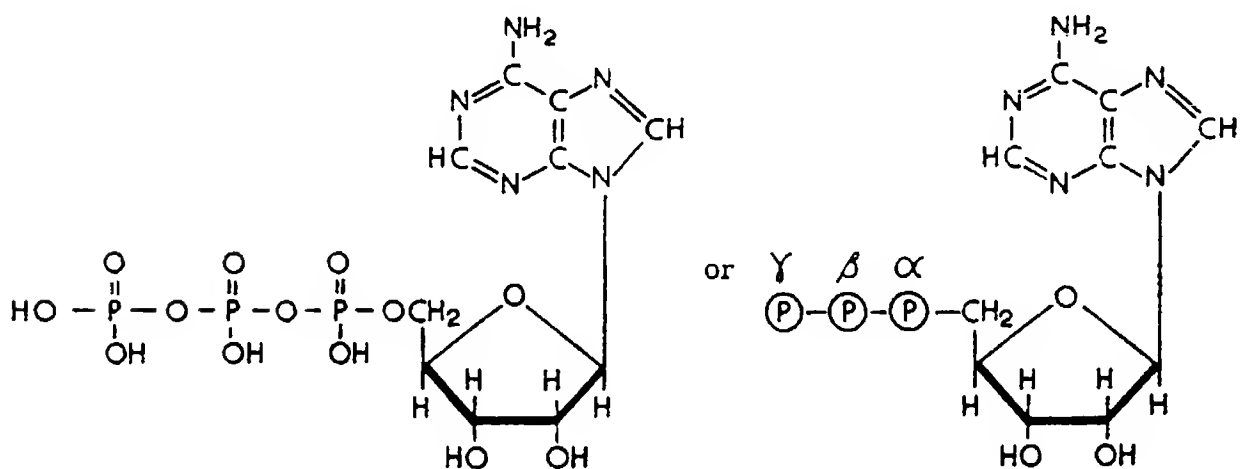


وظالما يحتوي سكر الريبوز علي مجموعة إيدروكسيل (OH) حرة علي ذرة الكربون رقم 2',3',5' فإنه يمكن لمجموعة الفوسفات أن ترتبط علي أي من هذه الذرات الثلاثة . ولقد أمكن عزل جميع هذه النوكليوتيدات أحادية الفوسفات . إلا أن أهمها وأكثرها شيوعا هي الصور 3' phosphate , 5' phosphate بالإضافة إلي الصورة الحلقية المعروفة بإسم (cAMP) (cyclic 3' : 5' cyclic adenosine monophosphate) وهي ذات أهمية خاصة في تنظيم ميكانيكيات التأثيرات الهرمونية كما بينا في مواضع كثيرة .

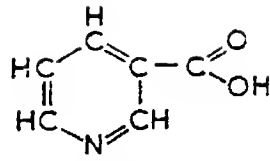
ويحتوي النيوكليوتيد (5' - diphosphate) والنيوكليوتيد (5' - triphosphate) جزئياً أو اثنين من الفوسفات أكثر فمثلاً يتكون الـ (GDP) (Guanosine 5'-diphosphate) والـ (GTP) (Guanosine 5'-triphosphate) من الـ (GMP) (Guanosine 5'-monophosphate) وبالمثل يتكون Adenosine 5'-diphosphate (ADP) و Adenosine 5'-triphosphate (ATP)



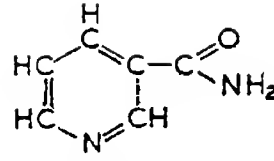
adenosine 5'-diphosphate (ADP)



adenosine 5'-triphosphate (ATP)

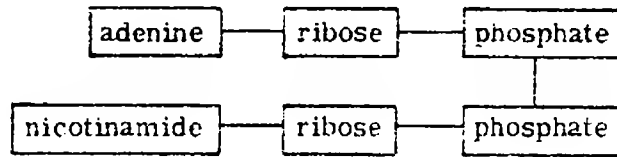


nicotinic acid



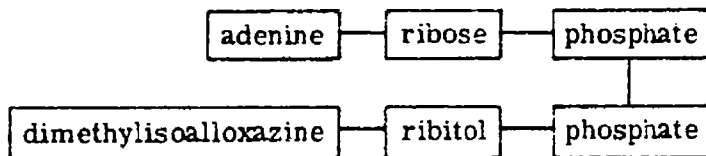
nicotinamide

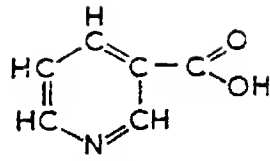
ويعتبر النيكوتيناميد المعروف باسم (NAD) (nicotinamide - adinine dinucleotid) والذي كان يسمى سابقا باسم الـ (diphosphopyridine nucleotide)(DPN) أو قرين الإنزيم (Coenzim I) أحد نيوكليوتيدات النيكوتيناميد. وهو يحتوي قاعدتين إحداهما أدينين والثانية نيكوتيناميد. أي أنه يتكون من الأدينين أحادي الفوسفات (AMP) مرتبط - عن طريق مجموعة الفوسفات - بنيوكليوتيد يحتوي علي نيكوتيناميد لتكوين مركب ثنائي النيوكليوتيد



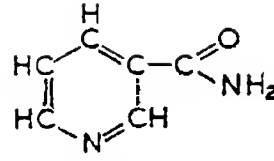
أما النيوكليوتيد الآخر المعروف باسم (nicotinamide-adinine dinucleotid phosphate) أو الـ (NADP) فيختلف عن الـ (NAD) في إحتوائه علي مجموعة فوسفات ثالثة علي ذرة الكربون رقم (2') لسكر الريبوز المرتبطة بالأدينين. ولقد كان يطلق علي الـ (NADP) سابقا إسم (TPN) (triphosphopyridine nucleotid) أو قرين الإنزيم II أو (Coenzyme II).

وضمن نيكلبيوتيدات الفلافين (Flavin nucleotides) يوجد نيوكليوتيد ثنائي ثالث مهم يسمى (FAD) (Flavin-adinine dinucleotide) والذي يختلف في تركيبة عن الـ (NAD) في إحتوائه علي الـ (dimethylisoalloxazine) بدلا من النيكوتيناميد.



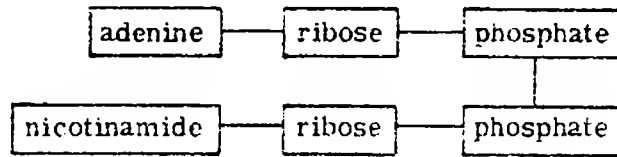


nicotinic acid



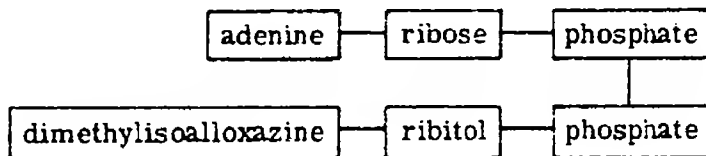
nicotinamide

ويعتبر النيكوتيناميد المعروف باسم (NAD) (nicotinamide - adinine dinucleotid) والذي كان يسمى سابقا باسم الـ (diphosphopyridine nucleotide)(DPN) أو قرين الإنزيم (Coenzim I) أحد نيوكليوتيدات النيكوتيناميد. وهو يحتوي قاعدتين إحداهما أدينين والثانية نيكوتيناميد. أي أنه يتكون من الأدينين أحادي الفوسفات (AMP) مرتبط - عن طريق مجموعة الفوسفات - بنيوكليوتيد يحتوي علي نيكوتيناميد لتكوين مركب ثنائي النيوكليوتيد



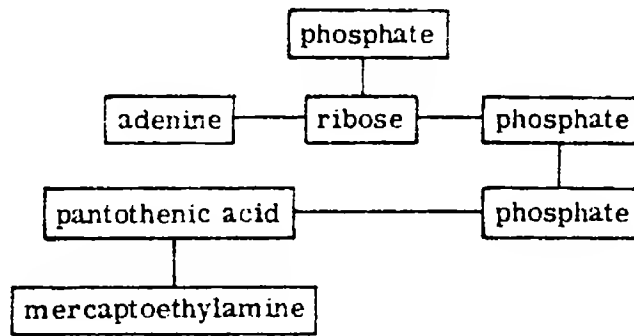
أما النيوكليوتيد الآخر المعروف باسم (nicotinamide-adinine dinucleotid phosphate) أو الـ (NADP) فيختلف عن الـ (NAD) في إحتوائه علي مجموعة فوسفات ثالثة علي ذرة الكربون رقم (2') لسكر الريبوز المرتبطة بالأدينين. ولقد كان يطلق علي الـ (NADP) سابقا إسم (TPN) (triphosphopyridine nucleotid) أو قرين الإنزيم II أو (Coenzyme II).

وضمن نيكلبيوتيدات الفلافين (Flavin nucleotides) يوجد نيوكليوتيد ثنائي ثالث مهم يسمى (FAD) (Flavin-adinine dinucleotide) والذي يختلف في تركيبة عن الـ (NAD) في إحتوائه علي الـ (dimethylisoalloxazine) بدلا من النيكوتيناميد.



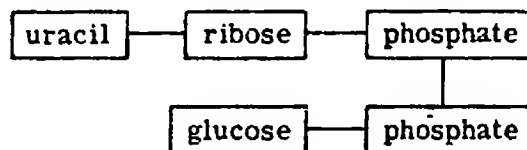
ويطلق إسم الفلافين (Flavin) علي ناتج تكتيف الـ (dimethylisoalloxazine) مع الريبينول (ribitol) وهو الكحول الناتج من سكر الريبوز . أما إستر الفوسفات (phosphate ester) للفلافين فيسمى (Flavin mononucleotide) (FMN) .

ويشبه قرين الإنزيم (A) أو (Coenzyme A) (إكتشفه Lipmann وهو مهم في تمثيل الكربوهيدرات والدهون) في تركيبه نيوكليوتيدات النيكوتيناميد . ولكنه يحتوي علي فيتامين حمض البانتوثينيك مرتبط مع مركب الـ 2-mercaptoethylamine المعروف بإسم الـ (thioethanolamine) وتركيبه (HS - CH₂ CH₂ - NH₂) .



قرائن إنزيمات اليوريدين Uridine coenzymes :

تحتوي كل قرائن الإنزيمات السابق ذكرها علي الأدينين إلا أن بعض قرائن الإنزيمات الأخرى تحتوي علي اليوراسيل (uracil) . وأهمها الـ (uridine diphosphate glucose) أو الـ (UDPGlucose) وهو يعرف أيضا بإسم الـ (uridine pyrophosphoglucose) أو الـ (UPPGlucose) وهو قرين إنزيم يشارك في تحويل الجلأكتوز إلي جلوكوز



جدول بتقسيم الإنزيمات

Name and Class	Distribution	Substrate	End-products
Enzymes Containing Co-enzymes I and/or II			
1. Alcohol dehydrogenase	Animal and plant tissues	Ethyl alcohol and other alcohols	Acetaldehyde and other aldehydes
2. Malic dehydrogenase	Animal and plant tissues	L(-) Malic acid	Oxalacetic acid
3. Isocitric dehydrogenase	Animal and plant tissues	L-Isocitric acid	Oxalosuccinic acid
4. Lactic dehydrogenase	Animal tissues and yeast	Lactic acid	Pyruvic acid
5. β -Hydroxybutyric dehydrogenase	Liver, kidneys, and heart	L- β -Hydroxybutyric acid	Acetoacetic acid
6. Glucose dehydrogenase	Animal tissues	D-Glucose	D-Gluconic acid
7. Robinson ester dehydrogenase	Erythrocytes and yeast	Robinson ester (hexose-6-phosphate)	Phosphohexonic acid
8. Glycerophosphate dehydrogenase	Animal tissues	Glycerophosphate	Phosphoglyceric acid
9. Aldehyde dehydrogenase	Liver	Aldehydes	Acids
Enzymes Which Reduce Cytochrome			
1. Succinic dehydrogenase (as ordinarily prepared)	Plants, animals, and microorganisms	Succinic acid	Fumaric acid
Yellow Enzymes			
1. Warburg's old yellow enzyme	Yeast	Reduced coenzyme II	Oxidized coenzyme II and reduced yellow enzyme
2. Diaphorase	Bacteria, yeasts, higher plants, and animals	Reduced coenzyme I	Oxidized coenzyme I and reduced diaphorase
3. Ilase enzyme	Yeast	Reduced coenzyme II	Oxidized coenzyme II and reduced yellow enzyme
4. Xanthine oxidase	Animal tissues	Hypoxanthine, xanthine, aldehydes, reduced coenzyme I, etc.	Xanthine, uric acid, acids, oxidized coenzyme I, etc. In presence of air, H_2O_2 .
5. D-Amino acid oxidase	Animal tissues	D-Amino acids + O_2	α -Keto-acids + NH_3 + H_2O
6. L-Amino acid oxidase	Animals, snake venom	L-Amino acids	Keto acids and ammonia
7. TPN-Cytochrome C reductase	Yeast, liver	Reduced coenzyme II and cytochrome C	Oxidized coenzyme II and reduced cytochrome C
8. DPN-Cytochrome C reductase	Liver, yeast	Reduced coenzyme I and cytochrome C	Oxidized coenzyme I and reduced cytochrome C
Hydrases			
1. Fumarase	Living organisms in general	Fumaric acid + H_2O	L-Malic acid
2. Aconitase	Animals and plants	Citric acid	cis-Aconitic acid and L-isocitric acid
3. Enolase	Animal tissues and yeast	2-Phosphoglyceric acid	Phosphopyruvic acid + H_2O
Mutases			
1. Glyoxalase	Living organisms in general	Methyl glyoxal and other substituted glyoxals	D(-)Lactic acid
Desmolvases			
1. Zymonexase (aldolase)	All cells	Fructose-1,6-diphosphate	Dihydroxyacetone phosphoric acid and phosphoglyceric acid
2. Carboxylase	Plant tissues	Pyruvic acid	Acetaldehyde and CO_2
3. β -Keto carboxylase	Animals, bacteria, plants	β -Keto acids	α -Keto acids
4. Amino acid decarboxylase	Plants, animals, bacteria	L-Amino acids	Amines and CO_2
5. Carbonic anhydrase	Erythrocytes	Carbonic acid	CO_2 + H_2O
Other enzymes			
1. Phosphorylase	Animal and plant tissues	Starch or glycogen and phosphate	Glucose-1-phosphate
2. Phosphohexoisomerase	Animal and plant tissues	Glucose-6-phosphate	Fructose-6-phosphate
3. Hexokinase	Yeast, animal tissues	Adenosinetriphosphate + glucose	Adenosinediphosphate + glucose-6-phosphate
4. Phosphoglucosemutase	Plants and animals	Glucose-1-phosphate	Glucose-6-phosphate

تابع : جدول تقسيم الإنزيمات

Name and Class	Distribution	Substrate	End-products
Hydrolases			
<i>Carbohydrases</i>		Carbohydrates	
1. Amylase.....	Pancreas, saliva, malt, etc.	Starch, dextrin, etc.	Maltose and dextrins
2. Lactase.....	Intestinal juice and mucosa	Lactose.....	Glucose and galactose
3. Maltase.....	Intestinal juice, yeast, etc.	Maltose.....	Glucose
4. Sucrase.....	Intestinal juice, yeast, etc.	Sucrose.....	Glucose and fructose
5. Emulsin.....	Plants.....	β -Glucosides.....	Glucose, etc.
<i>Nucleases</i>		Nucleic acid and derivatives	
1. Polynucleotidase.....	Pancreatic juice, intestinal juice, etc.	Nucleic acid.....	Nucleotides
2. Nucleotidase.....	Intestinal juice, and other tissues	Nucleotides.....	Nucleosides and phosphoric acid
3. Nucleosidase.....	Animal tissues.....	Nucleosides.....	Carbohydrate and bases
<i>Amidases</i>		Amino compounds and amides	
1. Arginase.....	Liver.....	Arginine.....	Ornithine and urea
2. Urease.....	Bacteria, soybean, jack bean, etc.	Urea.....	Carbon dioxide and ammonia
3. Glutaminase.....	Liver, etc.....	Glutamine.....	Glutamic acid and ammonia
4. Transaminase.....	Animal tissues.....	Glutamic acid and oxalacetic acid, etc.	α -Ketoglutaric acid, aspartic acid, etc.
<i>Purine Deaminases</i>		Purine bases and derivatives	
1. Adenase.....	Animal tissues.....	Adenine.....	Hypoxanthine and ammonia
2. Guanase.....	Animal tissues.....	Guanine.....	Xanthine and ammonia
<i>Peptidases</i>		Peptides	
1. Aminopolypeptidase.....	Yeast, intestines, etc.	Polypeptides.....	Simpler peptides and amino acids
2. Carboxypeptidase.....	Pancreas.....	Polypeptides.....	Simpler peptides and amino acids
3. Dipeptidase.....	Plant and animal tissues and bacteria	Dipeptides.....	Amino acids
4. Prolinase.....	Animal tissues and yeast	Proline peptides.....	Proline and simpler peptides
<i>Proteinases</i>		Proteins	
1. Pepsin.....	Gastric juice.....	Proteins.....	Proteoses, peptones, etc.
2. Trypsin.....	Pancreatic juice.....	Proteins, proteoses, and peptones	Polypeptides and amino acids
3. Cathepsin.....	Animal tissues.....	Proteins.....	Proteoses and peptones
4. Rennin.....	Calf stomach.....	Casein.....	Paracasein
5. Chymotrypsin.....	Pancreatic juice.....	Proteins, proteoses, and peptones	Polypeptides and amino acids
6. Papain.....	Papaya, other plants	Proteins, proteoses, and peptones	Polypeptides and amino acids
7. Ficin.....	Fig sap.....	Proteins.....	Proteoses, etc.
<i>Esterases</i>		Esters	
1. Lipase.....	Pancreas, castor bean, etc.	Fats.....	Alcohols and acids
2. Esterase.....	Liver, etc.	Ethyl butyrate, etc.	Alcohols and acids
3. Phosphatases.....	Plant and animal tissues	Esters of phosphoric acid	Phosphate and alcohol
4. Sulfatases.....	Animal and plant tissues	Esters of sulfuric acid	Sulfuric acid and alcohol
5. Cholinesterase.....	Blood, tissues.....	Acetylcholine.....	Choline and acetic acid
<i>Iron Enzymes</i>			
1. Catalase.....	All living organisms except a few species of microorganisms	Hydrogen peroxide.....	Water and oxygen
2. Cytochrome oxidase.....	All living organisms except a few species of microorganisms	Reduced cytochrome C in the presence of oxygen	Oxidized cytochrome C and water
3. Peroxidase.....	Nearly all plant cells	A large number of phenols, aromatic amines, etc., in the presence of H_2O_2	Oxidation product of substrate and water
<i>Copper Enzymes</i>			
1. Tyrosinase (polyphenoloxidase, monophenoloxidase)	Plant and animal tissues	Various phenolic compounds	Oxidation product of substrate
2. Ascorbic acid oxidase.....	Plant tissues.....	Ascorbic acid in the presence of oxygen	Dehydroascorbic acid

جدول بملخص للمركبات التي تظهر نشاط فيتاميني

Vitamin		Principal Vitamers	
Common Name	Principal Synonyms	Natural	Synthetic
Vitamin A	Axerophthol Antiophthalmic factor Vitamin A ₁	α -, β -, and γ -Carotene Cryptoxanthine Vitamin A esters Vitamin A ₂ Neo-vitamin A	Vitamin A acid Vitamin A ketone Vitamin A esters
Thiamine	Vitamin B ₁ Aneurin Antineuritic factor Antiberiberi factor	Thiamine pyrophosphate (cocarboxylase) Thiamine orthophosphate	Vitamin B ₁ disulfide Analog with methyl group in position 6 instead of 2 in pyrimidine ring
Riboflavin	Vitamin B ₂ Vitamin G Lacto-, ovo-, verdo-, or hepatoflavin	Riboflavin mononucleotide Riboflavin dinucleotide	7-Methyl-9-(p-1'-ribityl)-isoalloxazine 6-Methyl-9-(p-1'-ribityl)-isoalloxazine 6-Ethyl-7-methyl-9-(p-1'-ribityl)-isoalloxazine
Niacin	Nicotinic acid P-P factor Antipellagra factor Anti-black-tongue factor	Niacinamide Coenzyme I (DPN) Coenzyme II (TPN) N ¹ -methylnicotinamide	Coramine Esters of niacin
Vitamin B ₆	Pyridoxine Anti-acrodynia factor Adermin	Pyridoxal Pyridoxamine Pyridoxal phosphate	
Pantothenic acid	Chick antidermatitis factor Filtrate factor		Esters
Biotin	Vitamin H Skin factor Anti-egg-white injury factor Bios H	Dethiobiotin	Sulfoxide of biotin Esters Dethiobiotin
Pteroylglutamic acid	Folic acid Anti-anemia factor Vitamin B ₉	Fermentation L. casei factor Liver L. casei factor	Pteric acid

تابع : جدول ملخص للمركبات التي تظهر نشاط فيتاميني

Vitamin		Principal Vitamins	
Common Name	Principal Synonyms	Natural	Synthetic
<i>p</i> -Aminobenzoic acid	Chromotrichia factor Vitamin B ₇ Anti-gray-hair factor		
Vitamin B ₁₂	Cobalamin Cyanocobalamin	Vitamin B _{12a} (= B _{12b}) = Hydroxocobalamin	
Choline	Sinkalin Bilineurine Fagin Amanitin	Methionine + ethanolamine Betaine + ethanolamine	Analog containing phosphorus instead of nitrogen Arsenocholine Methyl-diethyl homolog Triethyl homologs
Inositol	Bios I Mouse anti-alopecia factor Rat antispectacled eye factor	Phytin Soybean cephalin	Methyl inositol Inositol hexa-acetate
Ascorbic acid	Vitamin C Antiscorbutic vitamin	Dehydroascorbic acid	6-Deoxyascorbic acid Isoscorbic acid L-Fuconascorbic acid
Vitamin D	Antirachitic vitamin	Vitamin D ₂ (Calciferol) Vitamin D ₃	Viosterol (irradiated ergosterol) Irradiated 7-dehydrocholesterol Irradiated 22-dihydroergosterol (D ₄) Irradiated 7-dehydro-sitosterol (D ₅)
α -Tocopherol	Vitamin E Antisterility vitamin Fertility vitamin	β - and γ -Tocopherols Esters	Esters Analog with ethyl substituents in place of methyl Analog with NH ₂ in place of OH
Vitamin K	Vitamin K ₁ Phylloquinone Antihemorrhagic vitamin Coagulation vitamin	Vitamin K ₂	Menadione Menadione sodium bisulfite Esters of the hydroquinone forms

منتدى سور الأزر بكية

WWW.BOOKS4ALL.NET

رقم الإيداع	١٩٩٦ / ١٣٣٤٢
الترقيم الولي	I.S.B.N : 977 - 19 - 2177 - 0

جولف ستار للطباعة